

Université de Montréal

Mécanismes neuronaux de la stimulation thêta-burst intermittente du cortex dorsolatéral
préfrontal

Par

Manon Desforges

Département de Psychologie

Faculté d'Arts et Sciences

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès sciences (M. Sc.) en
psychologie

Août 2020

© Manon Desforges, 2020

Université de Montréal

Département de psychologie, Faculté d'Arts et Sciences

Ce mémoire intitulé

**Mécanismes neuronaux de la stimulation thêta-burst intermittente du cortex dorsolatéral
préfrontal**

Présenté par

Manon Desforges

A été évalué(e) par un jury composé des personnes suivantes

Sébastien Héту

Président-rapporteur

Hugo Théoret

Directeur de recherche

Sara Tremblay

Codirectrice

Sara Lippé

Membre du jury

Résumé

La stimulation magnétique transcrânienne répétée (SMTr) est une technique de neuromodulation utilisée dans le traitement de la dépression majeure. La stimulation thêta-burst intermittente (STBi), une forme spécifique de SMTr, bénéficie d'un temps de stimulation plus court. Ses mécanismes d'action et sa durée optimale de stimulation restent toutefois inconnus. En effet, en clinique, la durée standard de STBi tend à être allongée dans l'espoir d'augmenter les effets thérapeutiques. Cette hypothèse n'a cependant jamais été vérifiée empiriquement. Le présent mémoire vise ainsi à mieux comprendre les mécanismes neuronaux de la STBi du cortex dorsolatéral préfrontal gauche et à déterminer la durée optimale de stimulation parmi les trois durées les plus fréquemment utilisées : 600 (standard), 1200 et 1800 impulsions. La question est explorée chez 14 participants neurotypiques. Chaque participant a pris part aux trois conditions expérimentales lors de trois sessions distinctes. L'activité cérébrale induite a été mesurée par l'utilisation combinée de la stimulation magnétique transcrânienne et l'électroencéphalographie, via les potentiels évoqués par la SMT (PÉS) et les perturbations spectrales liées à l'évènement (PSLE). Ces mesures ont été comparées avant et après chaque condition à l'aide d'un modèle linéaire mixte. Pour l'ensemble des mesures de l'activité corticale, aucune différence significative n'a été obtenue entre les trois durées. Spécifiquement, la STBi a induit une réduction de l'amplitude de la majorité des PÉS et des PSLE de la bande thêta. Ainsi, le protocole STBi standard engendre une modification de l'activité cérébrale comparable aux durées prolongées, dénotant l'importance de répliquer cette étude auprès d'une population clinique.

Mots clefs : Neurostimulation, Stimulation magnétique transcrânienne,

Électroencéphalographie, Stimulation thêta-burst, Cortex préfrontal, Dépression majeure.

Abstract

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a neuromodulation technique used as a treatment of major depressive disorder. Intermittent theta burst stimulation (iTBS), a specific kind of rTMS, offers a reduced stimulation duration. Yet, its mechanism of action and optimal duration are still largely unknown. In clinical settings, standard duration is often increased with the expectation of increasing therapeutic effects. However, this hypothesis has never been tested. This master thesis aims to provide better understanding of neuronal mechanism associated with iTBS on the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) of healthy participants and to determine the optimal stimulation duration over the three more commonly used durations in clinical practice: 600 (standard), 1,200 and 1,800 pulses. This was explored in 14 neurotypical participants who experienced each of the three conditions during three different sessions. The induced brain activity was measured combining transcranial magnetic stimulation and electroencephalography, via TMS evoked potentials (TEP) and event-related spectral perturbation (ERSP). These measures were compared before and after each condition using a mixed linear model. For the three durations, no significant difference was found in all cortical activity measures. Specifically, after iTBS, the amplitude of most of the TEPs, as well as of the ERSP of theta band, are reduced. Therefore, the iTBS standard protocol induces a modification of cortical activity which is similar to longer durations, showing the importance of replicating this study on a clinical population.

Keywords: Neurostimulation, Transcranial magnetic stimulation, Electroencephalography, Theta burst stimulation, Prefrontal cortex, Major depressive disorder

Table des matières

Résumé	3
Abstract	4
Table des matières	5
Liste des tableaux.....	8
Liste des figures.....	9
Liste des sigles et abréviations	10
Remerciements	11
Chapitre 1 — Introduction	12
1. <i>La dépression majeure</i>	14
1.1. Définition, épidémiologie et étiologie.....	14
1.2. Traitements de la dépression majeure.....	20
2. <i>Le traitement de la dépression majeure par SMT</i>	25
2.1. La SMT	25
2.2. La SMTr.....	30
2.3. La STB	33
3. <i>La SMT-EEG comme outil de mesure.....</i>	39
3.1. L'EEG.....	39
3.2. La SMT-EEG	43
3.3. Le traitement du signal SMT-EEG	46
3.4. La SMT-EEG comme mesure de la STB	51
4. <i>Objectifs et hypothèses</i>	54
4.1. Objectif général	54
4.2. Objectifs spécifiques	54
Chapitre 2 — Article de recherche Optimal duration of intermittent theta burst stimulation of the prefrontal cortex: a TMS-EEG study.....	56
1. <i>Introduction</i>	58

2. <i>Materials and methods</i>	60
2.1 Participants.....	60
2.2 Procedure	60
2.3 TMS.....	61
2.4 EEG recordings and data preprocessing	62
2.5 TEP.....	62
2.6 Event related spectral perturbation (ERSP).....	63
2.7 Statistics	63
3. <i>Results</i>	64
3.1 TEPs	64
3.2 ERSP.....	69
4. <i>Discussion</i>	72
4.1 Effect of iTBS dosage	72
4.2 iTBS effects on TEPs.....	74
4.3 iTBS effects on ERSP	76
4.4 Limitations	77
5. <i>Conclusion</i>	78
<i>Acknowledgements</i>	78
<i>Declaration of competing interest</i>	78
<i>Supplementary Material</i>	79
Inclusion and exclusion criteria	79
Threshold determination	79
TMS-EEG preprocessing	80
Significant effect of dosage for TEPs	81
Significant effect of dosage for ERSP	81
Chapitre 3 — Discussion	92
1. <i>Effets de différentes durées de STBi</i>	92
2. <i>Effets de la STBi sur les PÉS</i>	96
2.2. La composante P30	97
2.3. La composante N45	97
2.4. La composante P60	98
2.5. La composante N100	99

2.6.	La composante P200	100
2.7.	L'inhibition intra corticale de courte durée (IICCD)	100
2.8.	L'inhibition intra corticale de longue durée (IICLD)	101
2.9.	Sommaire des mécanismes d'action potentiels.....	102
3.	<i>Effets de la STBi sur les PSLE</i>	104
4.	<i>Limites</i>	105
5.	<i>Perspectives d'avenir</i>	106
6.	<i>Conclusion</i>	107
Références bibliographiques		109

Liste des tableaux

Tableau 1. –	Trois protocoles standards SMTr dans le traitement de la dépression.....	32
Tableau 2. –	Trois protocoles standards STB dans le traitement de la dépression.	35
Tableau 3. –	Variabilité des paramètres de STB au CDLPF	38
Tableau 4. –	Mean and standard deviation of the TEPs average.....	89
Tableau 5. –	Mean and standard deviation of ERSP average.	90
Tableau 6. –	Interaction between dosage and time-point for TEPs.	91
Tableau 7. –	Interaction between dosage and time-point for ERSPs.	91

Liste des figures

Figure 1. –	Composition ionique d'un neurone humain	27
Figure 2. –	Schématisation du fonctionnement de la SMT.	28
Figure 3. –	Protocoles SMTr haute fréquence et basse fréquence.....	31
Figure 4. –	Patrons de stimulation thêta-burst continue et intermittente.....	34
Figure 5. –	Résolution spatiale et temporelle des techniques d'imagerie cérébrale.....	41
Figure 6. –	Représentation graphique de PÉS.....	47
Figure 7. –	Représentation graphique de PSLE.	49
Figure 8. –	Experimental design and timeline.....	60
Figure 9. –	Averaged Single pulse TEP waveform from the three iTBS conditions.	65
Figure 10. –	Single pulse TEPs amplitudes pre and post-iTBS.	66
Figure 11. –	Single pulse and Paired pulse TEPs waveform from the three iTBS conditions. ...	67
Figure 12. –	SICI TEPs ratios pre and post-iTBS.....	68
Figure 13. –	LICI TEPs ratios pre and post-iTBS.	69
Figure 14. –	Averaged single pulse ERSP from the three iTBS conditions.....	70
Figure 15. –	Single pulse ERSP amplitudes pre and post-iTBS.	70
Figure 16. –	Averaged paired-corrected ERSP from the three iTBS conditions.	71
Figure 17. –	T-Test comparing TEPs of single and paired pulse values pre and post-iTBS.....	83
Figure 18. –	T-Test comparing ERSP of single and paired pulse values pre and post-iTBS	85
Figure 19. –	ERSP ratios pre and post iTBS.	87
Figure 20. –	ERSP of LICI ratios pre and post iTBS.....	88

Liste des sigles et abréviations

CDLPF : cortex dorsolatéral préfrontal

DLT : dépression à long terme

EEG : électroencéphalographie

Inhibiteurs MAO : inhibiteurs de monoamines oxydase

ISRS : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

PÉS : potentiel évoqué par la stimulation magnétique transcrânienne

PLT : potentialisation à long terme

PMÉ : potentiel moteur évoqué

PPSE : potentiel post-synaptique excitateur

PSLE : perturbation spectrale liée à l'évènement

SMA : seuil moteur actif

SMR : seuil moteur au repos

SMT : stimulation magnétique transcrânienne

SMT-EEG : utilisation combinée de la stimulation magnétique transcrânienne et de l'électroencéphalographie

SMTr : stimulation magnétique transcrânienne répétée

STB : stimulation thêta-burst

STBc : stimulation thêta-burst continue

STBi : stimulation thêta-burst intermittente

TEP : tomographie par émission de positron

Remerciements

La rédaction d'un mémoire est une grande aventure et je tiens à remercier les précieux guides qui ont su m'éclairer tout au long de ce voyage, ainsi que mes chers compagnons de route.

Je tiens d'abord et avant tout à remercier D^{re} Sara Tremblay pour son incroyable supervision, à la fois bienveillante et épanouissante. Jamais je ne serai arrivée là sans son aide et je me sais extrêmement chanceuse de travailler à ses côtés. Bien plus qu'une mentore exceptionnelle, ce fut ma bonne étoile et j'ai hâte de poursuivre nos beaux projets de recherche ensemble l'année prochaine !

Je tiens également à remercier D^r Hugo Théoret sans qui toute cette belle aventure n'aurait pas été possible. Il m'a ouvert les portes de son laboratoire et je lui en serai toujours extrêmement reconnaissante. Son efficacité et sa grande générosité m'ont permis d'avancer sereinement dans un bel environnement et d'approprier à mon tour ces belles valeurs.

Je tiens aussi à remercier D^r Itay Hadas pour sa précieuse aide dans les sinueux recoins de la programmation et du logiciel Matlab !

À titre plus personnel, j'aimerais remercier mes amis de longue date qui sont à mes côtés depuis de nombreuses années et depuis divers continents : Samuel, Julie, Io, mon très cher cousin Rémy, ainsi que mes « tantes de cœur », Anne et Murielle, qui m'ont si chaleureusement entourée depuis mon arrivée au Québec.

Je tiens bien évidemment à remercier également mon amoureux, Vincenzo, pour son soutien infaillible et tout son amour. La vie est encore plus jolie à ses côtés.

Je remercie aussi chaleureusement mes très chers grands-parents qui se sont toujours grandement intéressés à ma scolarité ainsi qu'à mes projets de recherche. J'espère qu'ils pourront être à mes côtés pour assister à la célébration de remise du diplôme, à Montréal.

Enfin, je souhaite bien évidemment remercier tout particulièrement mes parents, deux personnes extraordinaires qui m'ont aidé à grandir et que j'espère rendre fières.

Chapitre 1 — Introduction

Dans leur bande dessinée intitulée X-men, le scénariste Stan Lee et le dessinateur Jack Kirby mettent en scène une équipe de superhéros mutants luttant pour instaurer la paix entre les espèces. L'équipe est dirigée par le professeur Xavier qui possède notamment le pouvoir de projeter des décharges psychiques. Il dispose également d'un casque magique capable d'amplifier les ondes cérébrales de son utilisateur : le casque Cérébro. Cet incroyable dispositif technologique passionne les lecteurs et illustre la fascination de l'être humain pour la modulation cérébrale.

Si le casque Cérébro reste dans le monde de la fiction, la communauté scientifique a toutefois développé de nombreux outils de neurostimulation cérébrale tels que la stimulation transcrânienne à courant direct ou alternatif et la stimulation magnétique transcrânienne (SMT). Cette dernière permet notamment, grâce à la génération d'un champ magnétique au-dessus du scalp, de moduler l'activité cérébrale. Sa capacité modulatoire est étudiée auprès de diverses populations cliniques avec des troubles de santé mentale ou neurologiques, tels que la schizophrénie, les troubles de l'humeur, les troubles liés à l'usage de substances, le trouble du spectre de l'autisme et les maladies dégénératives (Tremblay et al., 2019). Parmi l'une de ses applications les plus prometteuses, la STM répétée (SMTr) est aujourd'hui utilisée comme outil de traitement de la dépression majeure et approuvée par Santé Canada depuis 2002. Le présent mémoire porte sur la compréhension des mécanismes neuronaux d'une forme spécifique de SMTr : la stimulation thêta-burst (STB) qui bénéficie notamment d'une durée de stimulation plus courte que la SMTr classique. La durée optimale de STB reste toutefois inconnue. Ainsi, l'article de recherche faisant l'objet de ce mémoire tentera de définir la durée optimale de STB au niveau du cortex dorsolatéral préfrontal (CDLPF), région associée au traitement de la dépression majeure.

Le chapitre 1 vise à introduire les notions et concepts théoriques nécessaires à la compréhension de l'article de recherche qui sera présenté au chapitre 2. Dans un premier temps, le trouble de dépression majeure et ses principaux traitements seront présentés. Par la suite, les limites de ces derniers nous amèneront à la présentation de la SMT, puis de la SMTr et de la STB

comme outil de traitement de la dépression majeure. Nous verrons également que la STB peut être optimisée grâce à l'utilisation de la SMT-EEG qui sera présentée lors d'un troisième axe. Enfin, les objectifs et hypothèses seront décrits.

Bien qu'introduite dans un contexte de traitement de la dépression, l'étude présentée au chapitre 2 sera réalisée auprès d'une population neurotypique. En effet, les mécanismes neuronaux impliqués dans cette forme de neurostimulation sont encore mal compris, tant chez des individus en bonne santé que chez des individus issus d'une population clinique. Il nous semble donc primordial, dans un premier temps, d'explorer son fonctionnement sur une population neurotypique. À terme, les résultats permettront d'optimiser les paramétrages de stimulation, ce qui guidera par la suite des essais cliniques visant à optimiser le traitement SMTr de la dépression.

1. La dépression majeure

1.1. Définition, épidémiologie et étiologie

1.1.1. Définition et symptomatologie

La dépression majeure est un trouble de santé mentale qui se caractérise par la présence d'une humeur dépressive et/ou d'une perte d'intérêt, ainsi que par la présence de nombreux autres symptômes somatiques, végétatifs et psychologiques (Doris, Ebmeier, et Polash, 1999). Plus précisément, les critères pour le diagnostic clinique sont ainsi définis dans la 5^e version du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (American Psychiatric Association, 2013) :

- A. Au moins 5 des symptômes suivants ont été présents durant la même période de deux semaines et représentent un changement par rapport au fonctionnement précédent : au moins un de ces symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.
 - 1. Humeur dépressive présente la plus grande partie de la journée, presque tous les jours, comme signalée par la personne (p. ex., se sent triste, vide, désespérée) ou observée par les autres (p. ex., pleure).
 - 2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes, ou presque toutes, les activités, la plus grande partie de la journée, presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres).
 - 3. Perte de poids significative en l'absence de régime ou gain de poids (p. ex., changement de poids excédant 5 % en un mois), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.
 - 4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
 - 5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (observable par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
 - 5. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
 - 6. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).
 - 7. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres).

8. Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes entraînent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

C. L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou d'une autre affection médicale.

D. L'apparition de l'épisode dépressif majeur n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou un autre trouble du spectre schizophrénique et un autre trouble psychotique.

E. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou d'épisode hypomaniaque.

1.1.2. Épidémiologie

Le plus récent rapport faisant mention des données épidémiologiques et sociodémographiques de la dépression majeure a été réalisé par l'Organisation mondiale de la Santé en 2017 (World Health Organisation, 2017). Selon ce rapport, environ 322 millions de personnes sont touchées par la dépression, soit 4,4 % de la population mondiale. Le rapport précise également que les femmes sont plus affectées que les hommes. En effet, la dépression toucherait 5,1 % de la population féminine mondiale et 3,6 % de la population masculine. De plus, la prévalence des cas varie selon les régions du monde (elle varie de 2,6 % des hommes dans la région pacifique occidentale à 5,9 % des femmes de la région africaine). À l'échelle mondiale, la moitié des personnes atteintes de dépression vivent en Asie du Sud-est et dans la région pacifique occidentale. Le nombre de personnes atteintes est en constante augmentation. On note par exemple une augmentation de 18,4 % des cas entre 2005 et 2015. Cette augmentation est d'autant plus forte dans les pays en développement et s'expliquerait notamment par l'augmentation de la population de ces pays et par le fait que de plus en plus de personnes atteignent l'âge où survient généralement la maladie.

En effet, les taux de prévalence des cas varient selon l'âge et atteignent généralement un sommet chez les adultes âgés de 55 à 74 ans (*c.-à-d.* 7,5 % des femmes et 5,5 % des hommes de 55 à 74 ans). La dépression survient également chez les enfants et les adolescents de moins de 15 ans, mais à un niveau inférieur à celui des groupes plus âgés. Enfin, bien que la dépression

puisse affecter toutes les tranches d'âge et tous les styles de vie, certains facteurs augmentent les risques de contracter la maladie tels que la pauvreté, le chômage, des éléments de vie tels que la perte d'un proche ou une rupture, la maladie physique et des problèmes d'alcool ou de consommation de drogue.

1.1.3. Étiologie

1.1.3.1. Anatomie fonctionnelle

Des études en imagerie fonctionnelle sur la pathophysiologie de la dépression ont rapporté l'implication des structures limbiques médiales dans la symptomatologie, tels que le cortex orbito-frontal et cingulaire, ainsi que les noyaux gris centraux et le complexe amygdale-hippocampe (Doris et al., 1999). Plus récemment, de nombreuses études en imagerie par résonance magnétique ont étudié les substrats neurobiologiques de la dépression et les résultats soutiennent différents modèles physiopathologiques (Drevets, Price, et Furey, 2008 ; Marchand et Yurgelun-Todd, 2010 ; Pizzagalli, 2011). Plus précisément, de récentes méta-analyses faisant l'usage d'analyses statistiques voxel par voxel d'une séquence volumétrique T1 (technique appelée VBM, pour l'anglais *Voxel-Based Morphometry*) ont rapporté une réduction du volume de la matière grise des régions frontales tels que le cortex cingulaire antérieur (Bora, Fornito, Pantelis, et Yücel, 2012; Lai, 2013 ; Koolschijn, Van Haren, Lensvelt-Mulders, Hulshoff Pol, et Kahn, 2009), le gyrus frontal moyen et inférieur droit, ainsi que le cortex orbitofrontal (Du et al., 2012). Une méta-analyse rapporte également une réduction modérée des volumes de l'hippocampe et du noyau caudé (Koolschijn, Van Haren, Lensvelt-Mulders, Hulshoff Pol, et Kahn, 2009).

D'autres techniques d'imagerie sont également disponibles pour étudier les bases neurobiologiques de la dépression telle que la tomographie à émission de positrons (TEP). Elle a notamment permis de mettre en lumière que la dépression est associée à un taux de transporteur de sérotonine (5 — HTT) plus faible dans l'amygdale (Murrough et al., 2011), le mésencéphale (Malison et al., 1998 ; Parsey et al., 2006), le lobe temporal médian et les ganglions de la base (Newberg, Amsterdam, Wintering, et Shults, 2012). Une réduction du métabolisme du glucose au

niveau du cortex préfrontal et plus précisément au niveau du CDLPF a également été suggérée par des études en TEP (Baxter et al., 1989).

De plus, les études de lésions nous informent sur la physiologie de la dépression. En effet, une association entre des lésions du lobe frontal gauche et des symptômes dépressifs a été rapportée chez des patients ayant eu un accident vasculaire cérébral (R. G. Robinson et Price, 1982 ; Robert G. Robinson, Kubos, Starr, Rao, et Price, 1984) et chez des patients avec des tumeurs cérébrales (Belyi, 1987 ; Wellisch, Kaleita, Freeman, Cloughesy, et Goldman, 2002). Par la suite, cette association s'est raffinée au niveau du CDLPF. Il semblerait notamment qu'une lésion au niveau cortex préfrontal ventromédian soit associée au caractère résistant de la dépression, tandis que le cortex préfrontal dorsal serait lié à la vulnérabilité (Koenigs et al., 2008). Les résultats de ces premières études lésionnelles ont permis d'améliorer la compréhension de l'anatomie sous-jacente à la dépression, mais aussi d'identifier les premières cibles de traitement.

Des anomalies de l'activité neuronale ont également été détectées dans l'EEG de patients avec un diagnostic de dépression majeure. Une étude SMT-EEG a par exemple rapporté que l'amplitude des composantes N45, P60 et N100 étaient supérieures chez les patients dépressifs que chez les sujets contrôles ; et que la composante N45 prédirait la présence de maladie avec une sensibilité de 80% (Voineskos et al., 2018). Au niveau spectral, une étude de cas sur la STBi pour le traitement de la dépression a rapporté une diminution de la puissance thêta et alpha après un traitement de 4 semaines (Pellicciari, Ponzo, Caltagirone, & Koch, 2017).

Enfin, une certaine asymétrie entre l'activité des CDLPF gauche et droit, soit une hypoactivité à gauche et hyperactivité à droite, a été mise en évidence par des études en électroencéphalographie (Bell, Schwartz, Hardin, Baldwin, et Kline, 1998 ; Debener et al., 2000 ; Henriques et Davidson, 1991 ; Pizzagalli, 2011). L'accumulation de données montrant l'implication des CDLPF dans la pathophysiologie de la dépression a mené au développement de la théorie asymétrique de la dépression au début du XXe siècle (voir Page et Coutellier, 2019 pour une revue de la littérature), sur laquelle se sont basés les premiers essais cliniques de SMTr comme traitement de la dépression qui sera abordé dans la section 2.2.1. *Premiers essais de SMTr* (George et al., 2000 ; Pascual-Leone, Rubio, Pallardó, et Catalá, 1996). Il est à noter que les

données actuelles suggèrent que la pathophysiologie de la dépression implique un grand nombre de réseaux neuronaux et de régions corticales, et est donc beaucoup plus complexe que ce qui était mis de l'avant au début du XXe siècle. De plus, une des hypothèses actuelles soutient que la dépression proviendrait d'une plasticité cérébrale altérée, ainsi qu'une anormalité dans la neurotransmission excitatrice ou inhibitrice marquées par des schémas de connectivité cérébrale dysfonctionnels impliquant notamment des taux anormaux de GABA et glutamate (Lener et al., 2017).

1.1.3.3. Neurobiochimie

Au-delà de ses particularités anatomiques et d'une certaine asymétrie corticale, la dépression semble aussi associée à un déséquilibre neurobiochimique des neurotransmetteurs. En fait, trois principaux neurotransmetteurs semblent être impliqués dans les mécanismes associés aux symptômes de la dépression majeure : la sérotonine, la norépinephrine¹ et la dopamine. Ces trois neurotransmetteurs forment une classe spécifique appelée *monoamines*.

Aussi appelée 5-hydroxytryptamine (ou 5-HT), la sérotonine est un neurotransmetteur impliqué dans de nombreuses fonctions physiologiques cérébrales et corporelles telles que le sommeil, l'appétit, la mémoire, le contrôle de la température et la régulation de l'humeur (Bear, Connors, et Paradiso, 2007). Elle est communément connue pour être « la substance du bonheur ». La sérotonine est produite dans les neurones spécialisés des noyaux du raphé situés le long de la ligne médiane du tronc cérébral et dont les axones projettent vers l'ensemble du système nerveux central. Synthétisée à partir d'un acide aminé appelé le tryptophane, elle est stockée dans les vésicules synaptiques. Lorsqu'un neurone sérotoninergique est stimulé, les vésicules libèrent de la sérotonine dans la fente synaptique puis celle-ci va ensuite se lier aux récepteurs post-synaptiques et activer le neurone post-synaptique. Lorsque l'action de la sérotonine est accomplie, une protéine appelée « transporteur de la sérotonine » va reconduire la sérotonine des récepteurs post-synaptiques à l'espace présynaptique (Bear et al., 2007). Ce principe clé du fonctionnement de certains traitements pharmacologiques de la dépression sera expliqué plus en détail ultérieurement (*voir 1.2.1.1. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la*

¹ La norépinephrine est aussi parfois appelée noradrénaline.

sérotonine (ISRS). En effet, un faible niveau de sérotonine dans le système nerveux central serait associé à des troubles dépressifs. De plus, des études utilisant des autopsies post-mortem de personnes décédées suite à des suicides particulièrement violents rapportent une augmentation des récepteurs sérotoninergiques du cortex frontal chez ses derniers (Hrdina, Demeter, Vu, Sótónyi, et Palkovits, 1993 ; Kambeitz et Howes, 2015 ; Stockmeier, 2003).

La théorie sérotoninergique de la dépression n'explique cependant pas toute la symptomatologie. En effet, des changements dans les voies dopaminergiques cérébrales ont été observés au cours de la récupération d'un épisode dépressif. Des changements sont notamment observés au niveau des noyaux gris centraux et du cortex préfrontal médian (Goodwin et al., 1993). De plus, des études suggèrent qu'une hypoactivité dopaminergique serait associée à un ralentissement psychomoteur, un des principaux symptômes de la dépression (Shah, Ogilvie, Goodwin, et Ebmeier, 1997).

Enfin, la norépinephrine semble être également impliquée dans la dépression majeure. Tout d'abord, des projections de norépinephrine du locus coeruleus innervant le système limbique sont impliquées dans la régulation des émotions (Drevets, Bogers, et Raichle, 2002 ; Moret et Briley, 2011). De plus, des différences entre les systèmes norépinéphriques ont été observées sur des autopsies post-mortem de patients dépressifs et de sujets sains (Ordway, Schenk, Stockmeier, May, et Klimek, 2003 ; Valdizán et al., 2010). De même, des études génétiques réalisées sur des souris avec un système norépinéphrique amélioré ont révélé que ces dernières étaient moins à risque de développer des comportements dépressifs (Haenisch, Bilkei-Gorzo, Caron, et Bönisch, 2009). Enfin, une diminution expérimentale du taux de norépinephrine résulte en un retour des symptômes dépressifs suivant une rémission induite grâce à la prise d'antidépresseurs associés à la norépinephrine (Moret et Briley, 2011). Ainsi, les traitements permettant d'augmenter l'activité de norépinephrine, tels que les inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la norépinephrine, sont généralement associés à des effets antidépresseurs (Thase et al., 2017).

1.2. Traitements de la dépression majeure

1.2.1. Thérapie pharmacologique

La compréhension de l'étiologie de la dépression a permis le développement de plusieurs traitements pharmacologiques. En effet, plusieurs de ces thérapies sont aujourd'hui disponibles afin d'atténuer les symptômes associés à la dépression. Les plus communs seront présentés dans cette section, soit les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de monoamines oxydase (inhibiteur MAO). En 2019, une méta-analyse de 31 études portant sur les substrats neurophysiologiques des antidépresseurs rapporte une augmentation de l'activité neuronale de l'amygdale et du cortex cingulaire antérieur (Arnone, 2019). Les auteurs rapportent également une augmentation de l'activité neuronale dans de le striatum ventral, le thalamus, le noyau accumbens et les régions dorsales du cortex cingulaire et de l'insula.

1.2.1.1. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) font partie des antidépresseurs les plus couramment prescrits. Ils sont notamment commercialisés sous le nom de *Prozac*, *Paxil* ou *Zoloft* (US Food et Drug Administration, 2019). Comme mentionné dans la section 1.1.3.3. *Neurobiochimie*, la dépression est associée à un faible niveau de sérotonine dans le système nerveux central. Comme leur nom le suggère, les ISRS agissent en bloquant la recapture de la sérotonine par le neurone présynaptique. Plus précisément, les ISRS inhibent la recapture de la sérotonine au niveau présynaptique en inhibant le transporteur de la sérotonine. Cela se traduit par un niveau élevé de sérotonine dans l'espace synaptique et une action prolongée sur les récepteurs du neurone post synaptique (Bear et al., 2007).

1.2.1.2. Antidépresseurs tricycliques

Développés dans les années 1950, les antidépresseurs tricycliques correspondent à une classe d'antidépresseurs dont la structure moléculaire se compose de trois anneaux d'atomes, d'où leur nom « tricycliques ». Ils sont par exemple commercialisés sous le nom de *Elavil*, *Surmontil* et *Vivactil* (US Food et Drug Administration, 2019). Précurseurs des ISRS, les tricycliques agissent principalement comme inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la

norépinephrine. Cela se traduit par une plus forte concentration de ces derniers dans la fente synaptique, ce qui serait à l'origine de ses effets antidépresseurs (Bear et al., 2007 ; Ulrich, Ricken, Buspavanich, Schlattmann, et Adli, 2020). Il est toutefois intéressant de mentionner que les tricycliques ne semblent pas avoir d'effet sur la recapture de la dopamine.

1.2.1.3. Les inhibiteurs de monoamine oxydase (ou inhibiteurs MAO)

Moins prescrits que les autres types d'antidépresseurs susmentionnés, les inhibiteurs MAO, comme leur nom l'indique, inhibent l'activité des monoamines oxydases. En fait, les monoamines oxydases sont des enzymes qui viennent dégrader les monoamines². Cela entraîne donc une augmentation de la concentration de monoamines dans les synapses, ce qui aurait un effet antidépresseur (Bear et al., 2007).

1.2.1.4. Taux de réponse et résistance au traitement

De plus en plus prescrits, le taux de rémission suite à la prise d'antidépresseurs est estimé à 24,6 % (Olgiaiti et al., 2018). De plus, une récente méta-analyse rapporte qu'une reconnaissance précoce de la maladie est associée à une amélioration du taux de réponse et de rémission, tandis que la présence de comorbidités prolongerait la durée de la maladie (Kraus, Kadriu, Lanzenberger, Zarate, et Kasper, 2019). En effet, malgré le grand nombre de traitements pharmacologiques maintenant disponibles, de nombreux patients n'y répondent pas adéquatement, on parle alors de résistance au traitement. Bien qu'il existe un très grand nombre de définitions différentes du phénomène, la résistance au traitement est généralement définie comme étant l'échec à au moins 2 antidépresseurs (Berlim et Turecki, 2007; McIntyre et al., 2014; Souery, Papkostas, et Trivedi, 2006). Il semblerait que l'échec consécutif à 2 antidépresseurs puisse mener à une diminution des taux de rémission de la maladie (Rush et al., 2006; Sinyor, Schaffer, et Levitt, 2010) et que jusqu'à 20 % des patients présentent une symptomatologie grave 2 ans après l'apparition de la maladie malgré les traitements pharmacologiques (Keller, 2005; Kennedy, Lam, Nutt, Thase, et Dunitz, 2004; Reardon, John, et Jay, 1998; Rush, Thase, et Dube, 2003; Souery et al., 2006). En outre, les antidépresseurs sont souvent associés à des effets secondaires tels que de la prise de poids, l'apparition de troubles sexuels, des étourdissements, des vertiges, des maux de tête, de

² Monoamines : catégorie de neurotransmetteurs incluant la sérotonine, la norépinephrine et la dopamine.

la sécheresse buccale, de la constipation, etc. Ainsi, plusieurs méthodes psychothérapeutiques ont été mises en place afin de proposer des solutions alternatives aux patients ne répondant pas au traitement pharmacologique ou ayant des effets secondaires importants. Il est notamment recommandé aux patients répondant au traitement de suivre en parallèle une psychothérapie afin d'optimiser les chances de rémission. Parmi les psychothérapies les plus populaires, la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) semble des plus prometteuses.

1.2.2. Thérapie cognitivo-comportementale (TCC)

Comme ne cessent de le démontrer de nombreuses études depuis les années 1980, la TCC est souvent reconnue comme étant la « norme d'excellence » en termes de psychothérapie pour le traitement de la dépression. De nombreux organismes tels que l'Institut National de Santé Mentale américain (en anglais *National Institute of Mental Health* ou NIMH) l'a en effet reconnu comme traitement psychologique de première ligne recommandé pour le traitement de la dépression (Rector, 2010). Cette technique s'avère efficace sur toutes les tranches d'âges, tous les niveaux de scolarité et d'origines ethniques. Elle s'est également avérée efficace lors de séances individuelles et collectives (Rector, 2010). Cette méthode intensive de courte durée (généralement entre 6 et 20 séances) est notamment axée sur la résolution de problèmes quotidiens et sur le moment présent.

Initialement développée dans les années 1960 par Aaron T. Beck, la TCC postule que des représentations schématiques inadaptées du soi, du monde et du futur, peuvent amener le sujet à développer un mode de traitement de l'information préférentiel négatif. Dans le cadre de la dépression, Beck soutient que le patient déprimé développe des pensées automatiques caractérisées par une perception négative de lui-même (par exemple : « Je ne suis bon à rien. »), du monde environnant (par exemple : « Personne ne m'aime. ») et de l'avenir (par exemple : « Je n'y arriverai jamais. »). Cet ensemble de pensées est appelé « la triade cognitive de la dépression ». Ainsi, le thérapeute invite son client à examiner des problèmes quotidiens spécifiques et à porter attention à comment ces derniers sont interprétés et aux effets de cette perception sur le vécu émotionnel de la situation. Le thérapeute d'approche TCC va également aider le client à prendre connaissance de la distorsion de certaines de ses pensées automatiques

(les pensées sont parfois exagérées ou erronées) et, à terme, à modifier ses schémas de pensées habituels.

L'efficacité de la TCC a été rapportée dans plusieurs méta-analyses (Beltman, Oude Voshaar, et Speckens, 2010; Van Straten, Geraedts, Verdonck-de Leeuw, Andersson, et Cuijpers, 2010). Une revue de méta-analyses sur l'efficacité de la TCC rapporte un effet de taille moyenne (Hofmann, Asnaani, Vonk, Sawyer, et Fang, 2012). La revue mentionne également que la TCC serait plus efficace que d'autres formes de traitement telles que les thérapies psychodynamiques (Tolin, 2010) et la relaxation (Jorm, Morgan, et Hetrick, 2008). Elle révèle également que les effets de la TCC seraient similaires à ceux des approches pharmacologiques (Vos et al., 2004) et qu'elles pourraient être complémentaires. Il a en effet été démontré que la TCC était plus efficace lorsqu'elle était combinée à un traitement pharmacologique que seule (Chan, 2006).

Bien que très développée et moins invasive que les traitements pharmacologiques, cette technique n'est pas efficace pour tous les patients. Une étude comparant différentes approches psychothérapeutiques auprès de 341 adultes dépressifs estime le taux de rémission TCC à 22,7 % (Driessen et Hollon, 2010). Il existe toutefois d'autres alternatives disponibles pour les patients ne répondant ni aux thérapies pharmacologiques ni à la psychothérapie, par exemple : la thérapie électro-convulsive.

1.2.3. Thérapie électro-convulsive

La thérapie électro-convulsive fut tout d'abord introduite par Ugo Cerletti et Lucio Bini devant l'Académie Royale de médecine de Rome en mai 1938 (Metastasio et Dodwell, 2013). Réalisée sous anesthésie générale, cette technique implique l'utilisation d'un stimulus électrique via des électrodes placées sur le scalp au niveau du cortex frontal ou temporal, venant dépolariser les neurones et provoquer une brève crise épileptique généralisée (Holtzheimer et Mayberg, 2012 ; Kellner, 2002). Le taux de réponse au traitement est estimé à 80 % et le taux de rémission à 75 % avec 30 % des patients en rémission après six sessions (Husain et al., 2004).

Bien que la rapidité et l'efficacité du traitement aient été démontrées (Doris et al., 1999; Husain et al., 2004) et qu'elle se présente comme l'une des thérapies les plus efficaces (Fava, 2003), ses mécanismes de fonctionnement restent mal compris (Enev et al., 2007).

L'emplacement anatomique des électrodes de stimulation fait notamment encore débat auprès des experts du domaine (American Psychiatric Association, 1990; Fink et Taylor, 2007). Très invasive, cette approche est également associée à des effets secondaires non négligeables, tels que la confusion post-ictale (c.-à-d. apparition courte et soudaine d'un état délirant aigu), l'amnésie antérograde (c.-à-d. difficulté à encoder de nouveaux souvenirs) et l'amnésie rétrograde (c.-à-d. perte de souvenirs d'évènement passés) (Holtzheimer et Mayberg, 2012). Elle souffre également d'une mauvaise image sociale et est associée à une très forte stigmatisation. Ces dernières ont notamment été exacerbées par la représentation barbare et coercitive de cette technique dans le film *Vol au-dessus d'un nid de coucou* (Forman, 1975). Ainsi, bien qu'efficace, l'utilisation de la thérapie électro-convulsive est en déclin (Wilkinson, Agbese, Leslie, et Rosenheck, 2018) et le développement d'approches alternatives est donc nécessaire.

1.2.4. Développement d'approches alternatives

Malgré le développement de plusieurs traitements tels que la pharmacothérapie, la psychothérapie et thérapie électro-convulsive, de nombreux patients n'y répondent pas adéquatement. En effet, le taux de rémission suite à la prise d'antidépresseurs est estimé à 24,6 % (Olgiaiti et al., 2018) et de 22,7 % suite à une TCC (Driessen et Hollon, 2010). Le taux de rémission suite à une thérapie électro-convulsive est quant à elle de 75 %, mais cette dernière est également associée à de possibles effets secondaires importants. Cela souligne la nécessité d'offrir de nouveaux traitements et l'importance de développer des outils de mesure afin d'optimiser ces derniers. Parmi les alternatives les plus prometteuses, la SMTr semble être une des options les plus avantageuses, notamment pour sa procédure non invasive, ses effets secondaires mineurs et son efficacité thérapeutique.

2. Le traitement de la dépression majeure par SMT

2.1. La SMT

2.1.1. Histoire

En 1896, Arsène d'Arsonval décrit pour la première fois la SMT du système nerveux. En effet, il rapporte faire l'expérience de scintillements lumineux dans son champ visuel (appelés phosphènes), de vertiges et de syncopes en plaçant sa tête dans une bobine magnétique de 110V, 30A et 42 Hz (D'Arsonval, 1896). Par la suite, en 1902, Berthold Beer rapporte lui aussi pouvoir produire des phosphènes en appliquant un champ magnétique sur la tête d'un sujet (George et Belmaker, 2007). La même année, à Vienne, Berthold Beer et Adrian Pollacsek publient la première preuve écrite de l'application d'une bobine électromagnétique sur le crâne afin d'induire une vibration et de traiter la dépression et la névrose (George et Belmaker, 2007). En 1910, Sylvanus P. Thompson produit également des magnetophosphènes (Thompson, 1910), puis en 1959, Kolin et collègues utilisent la stimulation magnétique pour induire une contraction musculaire chez une grenouille (Kolin, Brill, et Broberg, 1959). Après plusieurs années de recherche, Anthony Barker et son équipe de l'Université de Sheffield, au Royaume-Uni, mettent en place la première SMT moderne en 1985 (Barker, Jalinous, et Freeston, 1985).

2.1.2. Équipement

2.1.2.1. L'appareil STM

L'appareil STM se compose d'une alimentation électrique permettant de charger une batterie de condensateurs³. Ces derniers seront rapidement déchargés via une bobine SMT afin de générer un champ magnétique. Des circuits auxiliaires sont également implantés, tels qu'un système de refroidissement permettant d'évacuer la chaleur produite par la bobine ainsi que des systèmes d'ajustement de l'intensité et de la fréquence des impulsions magnétiques. La plupart des appareils sont également équipés d'un système de déclenchement à distance ou encore d'un programme capable de préenregistrer les patrons de stimulations à l'avance. Le voltage est de

³ Condensateur : dispositif électrique permettant de stocker des charges électriques.

l'ordre de 2 000 V et les courants de 10 000 A (George et Belmaker, 2007). Le champ magnétique généré est habituellement compris entre 1,5 et 2,5 Tesla, ce qui correspond à peu près à la force magnétique générée lors d'une imagerie à résonance magnétique (George et Belmaker, 2007). L'appareil dispose d'un interrupteur électronique haute tension (appelé thyristor) afin de générer de très courtes impulsions (c.-à-d. d'environ 250 microsecondes). À la fin de la stimulation, environ 40 % de l'énergie originalement stockée dans les condensateurs est envoyée dans la bobine lors de l'impulsion magnétique (George et Belmaker, 2007).

2.1.2.1. Les bobines STM

La bobine de stimulation correspond à la partie qui est appliquée sur le scalp du sujet et livre le champ magnétique. Cette bobine (en anglais *coil*) est reliée au stimulateur par des câbles en cuivre, d'environ 1 cm de diamètre, qui sont capables de supporter d'importants courants électriques. Le plus souvent, la bobine dispose d'un bouton afin que l'opérateur puisse générer le champ magnétique tout en maintenant la bobine avec ses deux mains. Il existe 2 formes de bobines : la forme circulaire et la forme en huit. La bobine circulaire mesure environ 8 cm de diamètre et consiste en un ou plusieurs tours de câbles en cuivres enroulés dans une forme circulaire (comme une sorte de beignet, on parle de *doughnut configuration* en anglais). Ce type de bobine est de moins en moins utilisé, notamment car le champ magnétique généré est diffus et qu'il ne permet donc pas de stimuler un site spécifique avec précision. La bobine en huit (aussi appelé « bobine papillon »), quant à elle, se compose de deux cercles adjacents positionnés de façon à ce que les courants circulent dans des directions opposées ; cela a pour effet de créer un champ magnétique conique au niveau de l'intersection des boucles. Ce type de bobine permet une stimulation plus focalisée et c'est pour cette raison qu'elle est plus fréquemment utilisée.

2.1.3. Fonctionnement de la SMT

Le système nerveux central se compose de plusieurs milliards de neurones. Lorsqu'il est au repos, le neurone possède une charge négative d'environ -70mV. Quatre types d'ions contribuent au potentiel de repos du neurone (voir figure 1) : le sodium (Na^+), le potassium (K^+), le chlore (Cl^-), ainsi que des protéines chargées négativement (A^-). Au repos, le sodium, le potassium et le chlore circulent entre les milieux intracellulaires et extracellulaires tandis que les

protéines chargées négativement restent à l'intérieur à la cellule, ce qui confère au neurone une charge négative au repos.

Milieu extra-cellulaire (+)

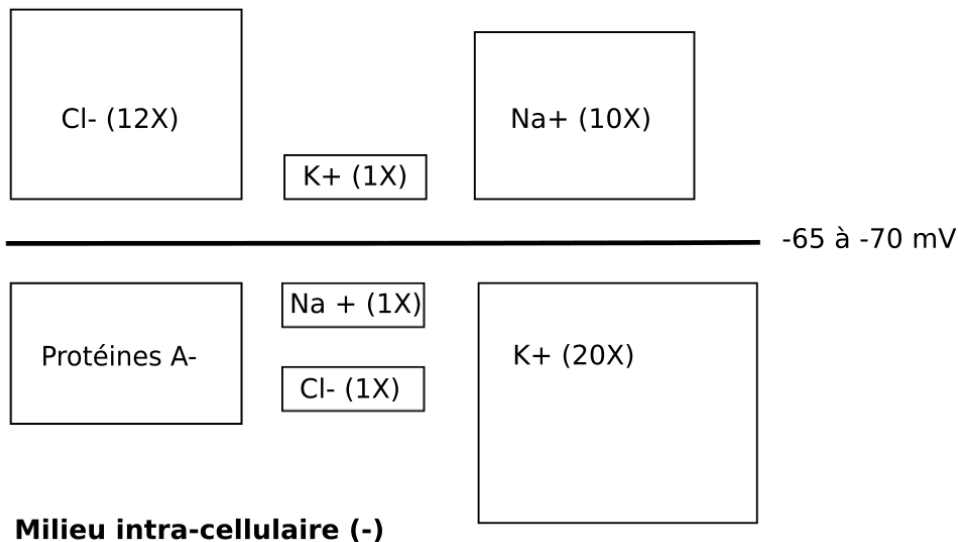


Figure 1. – Composition ionique d'un neurone humain

Légende : Chaque neurone est composé de potassium (K⁺), sodium (Na⁺), chlore (Cl) et de protéines chargées négativement, ce qui lui confère une charge intracellulaire négative. Le milieu extracellulaire, quant à lui, se compose de sodium (Na⁺), potassium (K⁺) et de chlore (Cl), ce qui lui confère une charge positive. Sur le schéma, chaque des ions est représenté par un rectangle dont la taille est proportionnelle à la quantité d'ions présents dans le milieu.

Lorsque les dendrites du neurone reçoivent un neurotransmetteur excitateur (par exemple le glutamate), un potentiel post-synaptique excitateur (PPSE) est généré et provoque l'ouverture des canaux sodiques chimio-dépendants. Par force de diffusion⁴ et par force électrostatique⁵, l'arrivée du PPSE entraîne une forte entrée de sodium dans la cellule. Le sodium étant de charge positive, la charge du neurone passe du négatif (environ -70 mV) au positif

⁴ Force de diffusion : phénomène selon lequel les molécules se répartissent également dans un milieu.

⁵ Force électrostatique : phénomène selon lequel les ions de mêmes charges se repoussent, et ceux de mêmes charges s'attirent.

(environ 40 mV). Ce processus entraîne le passage de l'influx nerveux du neurone présynaptique au neurone post-synaptique : c'est le phénomène de dépolarisation.

Bien que la stimulation magnétique n'implique pas le passage direct d'un courant électrique, les mécanismes de stimulation sont similaires et l'application d'une impulsion SMT sur le scalp génère la dépolarisation des neurones situés sous la région stimulée. Plus précisément, la SMT est une technique de neurostimulation et de neuromodulation non invasive basée sur le principe d'induction mutuelle électromagnétique proposé par Michael Faraday en 1831. Selon ce principe, un courant électrique généré dans une bobine produit un champ magnétique qui induit lui-même un courant électrique dans une deuxième bobine (ou un conducteur) située à proximité immédiate. En SMT, la deuxième bobine est représentée par le tissu cérébral et le champ magnétique induit provoque alors une dépolarisation des neurones. La figure 2 présente une schématisation du fonctionnement de la SMT.

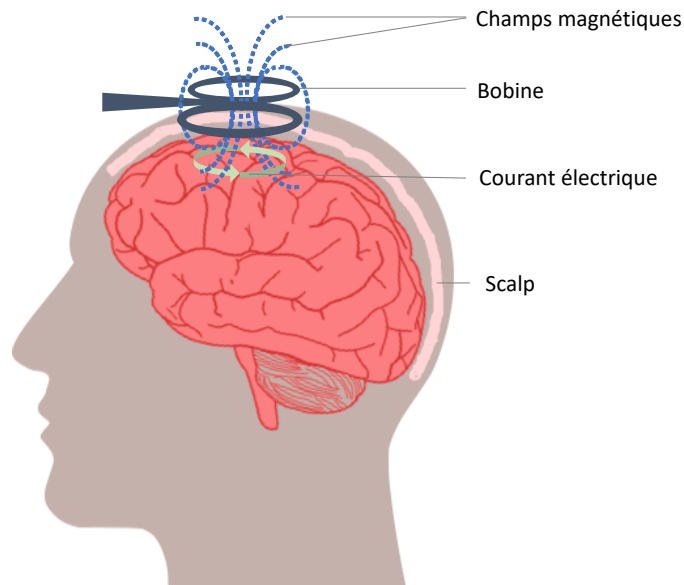


Figure 2. – Schématisation du fonctionnement de la SMT.

Légende : La bobine SMT génère un champ magnétique au-dessus du scalp. Cela qui a pour effet de générer un courant électrique et provoque alors une dépolarisation des neurones se situant dans la région stimulée.

2.1.4. Avantages et inconvénients

La SMT est une technique qui présente de nombreux avantages. Elle est tout d'abord non invasive et par conséquent indolore, ce qui la rend très utile à des fins thérapeutiques et de recherche, tant chez des sujets sains que chez des individus présentant une pathologie. De plus, la SMT est à la fois un outil de mesure (elle permet de mesurer l'activité cérébrale avec des mesures telles que les potentiels évoqués par la SMT (PÉS) ou la perturbation spectrale liée à l'évènement (PSLE)), mais c'est également un outil de traitement (utilisée de manière répétée, elle permet une potentialisation à long terme des neurones, qui peut avoir des effets thérapeutiques selon la localisation et les modalités de stimulation, voir section « SMT_r ») (Tremblay et al., 2019). Elle a également l'avantage d'être rapidement réversible quand elle est utilisée en sessions isolées. De plus, contrairement à la plupart des outils de neuro-imagerie cérébrale elle permet d'inférer l'activité cérébrale humaine et animale de manière causale. Enfin, la SMT est dotée d'une résolution spatiale relativement satisfaisante (1,5 cm²), et d'une excellente résolution temporelle de l'ordre de quelques millisecondes (Valero-Cabré, Pascual-Leone, et Coubard, 2011).

L'administration de SMT peut toutefois induire des effets secondaires indésirables chez un sujet sain (Wassermann, 1998), tels que des céphalées peu intenses (environ 5 à 20 % des cas), des nausées, de la somnolence et des bourdonnements d'oreilles. Bien qu'extrêmement rare, la SMT peut aussi induire une crise convulsive. Dans l'histoire de l'utilisation de la SMT, ceci s'est produit une vingtaine de fois. Plus précisément, 7 cas ont été répertoriés avant la publication, en 1998, des premières directives de sécurité associées à la pratique de la SMT (Wassermann, 1998). En 2008, les plus grands experts du domaine se sont réunis à Sienne, en Italie, afin de remettre à jour les normes et consignes de sécurité (Rossi et al., 2020; Rossi, Hallett, Rossini, Pascual-Leone, & The Safety of TMS Consensus Group, 2009) et rapportent 9 nouveaux cas entre 1998 et 2008, dont la moitié ont été générés dans des conditions non conformes aux recommandations de l'époque. Depuis la publication des nouvelles normes de sécurité en 2009, 8 nouveaux cas ont été répertoriés (Do, 2019). Bien qu'existant, le risque de crise épileptique reste très rare (1 cas sur 100 000). Ainsi, l'utilité de la SMT est aujourd'hui reconnue à travers le monde entier et sa pratique est considérée comme sécuritaire.

2.2. La SMTr

2.2.1. Premiers essais de SMTr

En 1989, soit quelques années après la première SMT du cortex moteur par Barker et collègues en 1985, les premiers systèmes permettant de générer des impulsions répétées apparurent. Plus précisément, lorsqu'utilisée de manière répétée, la SMTr peut induire une modification de l'excitabilité corticale et modifier les patrons de réponses neuronales au-delà de la période de stimulation. En effet, des études réalisées sur des modèles animaux (De Labra et al., 2007; Valero-Cabré, Payne, Rushmore, Lomber, et Pascual-Leone, 2005) et humains (Chouinard, Van Der Werf, Leonard, et Paus, 2003) ont démontré que la SMTr était capable d'induire des effets locaux (des effets dans la région stimulée) ainsi que des effets distaux (des effets dans d'autres régions que celle stimulée), notamment par le biais de la connectivité intercorticale. La SMTr peut aussi présenter des effets synaptiques à court terme tels que des changements d'excitabilité neuronale pouvant s'étendre de quelques minutes à quelques heures, mais aussi à long terme allant de plusieurs jours à plusieurs semaines.

Parmi les effets à long terme de la SMTr, on note une potentialisation de l'activité cérébrale qui persiste dans le temps. Les effets à long terme de la SMTr s'apparentent en effet au phénomène de potentialisation à long terme, c'est-à-dire à une modification de l'activité synaptique d'un neurone suite à l'activation d'une synapse. La SMTr et la potentialisation, bien que distinctes, partagent ainsi des caractéristiques similaires.

2.2.2. SMTr au cortex moteur

Les effets de la SMTr ont initialement et majoritairement été étudiés au niveau du cortex moteur primaire, puisque les effets y sont facilement observables et quantifiables. En effet, lorsque la SMTr est appliquée sur la région du cortex moteur associée à la main, elle active la voie cortico-spinale et induit ainsi une activité du muscle de la main controlatérale. L'activité motrice induite, ou potentiel moteur évoqué (PMÉ) peut être mesurée à l'aide d'une électromyographie⁶ et les variations de l'amplitude des PMÉ reflètent alors l'excitabilité corticospinale de la région

⁶ L'électromyographie est un dispositif permettant d'enregistrer l'activité musculaire.

stimulée (Rossini et al., 2015). Lorsque la SMTr est appliquée au niveau du cortex moteur, il est donc facile de quantifier les effets excitateurs (*c. à d.* une augmentation de l'activité motrice mesurée par les PMÉ) ou inhibiteurs (*c. à d.* une diminution de celle-ci de l'activité motrice mesurée par les PMÉ).

2.2.3. Différents protocoles de SMTr

Deux 2 types de SMTr ont initialement été introduits : la SMTr à haute fréquence et la SMTr à basse fréquence. Plus particulièrement, la SMTr à haute fréquence (>10 Hz) induirait une augmentation de l'excitabilité corticale, telle que mesurée par une augmentation des PMÉ. La SMTr basse fréquence (généralement 1 Hz), quant à elle, induirait une diminution de l'excitabilité corticale telle que mesurée par une diminution des PMÉ (Brunoni et al., 2017; Parkin, Ekhtiari, et Walsh, 2015; Valero-Cabré, Amengual, Stengel, Pascual-Leone, et Coubard, 2017).

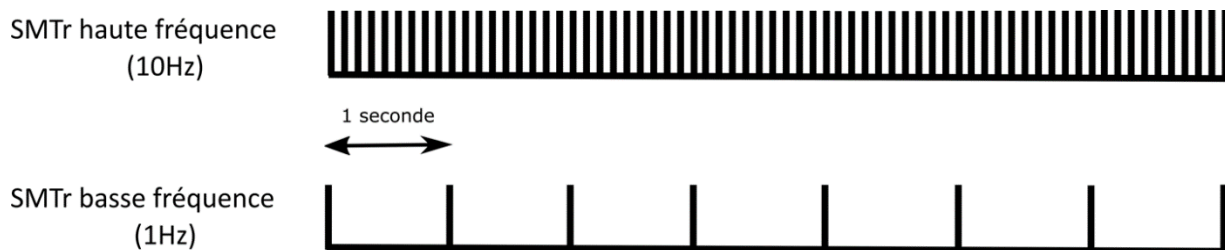


Figure 3. – Protocoles SMTr haute fréquence et basse fréquence.

Légende : La figure présente les protocoles SMTr haute fréquence (>10 Hz) et basse fréquence (<1 Hz). Le protocole haute fréquence de 10 Hz correspond à 10 impulsions par seconde, tandis que le protocole basse fréquence de 1 Hz correspond à 1 impulsion par seconde.

2.2.4. La SMTr comme traitement de la dépression

Développé dans les années 1990 suite aux études d'imagerie cérébrale montrant une asymétrie de l'activité préfrontale (voir section 1.1.3.1. *Anatomie fonctionnelle*), la SMTr a été introduite comme un outil de traitement. Les mécanismes impliqués dans les effets antidépresseurs de la SMT du CDLPF ne sont encore aujourd'hui que partiellement compris. Plusieurs hypothèses ont toutefois émergé au cours des dernières années dont (1) l'induction de

potentialisation à long-terme (Huang, Edwards, Rounis, Bhatia, & Rothwell, 2005), voir section 2.2.1. *Premiers essais de SMTr*, (2) un changement de la connectivité entre le CDLPF et d'autres régions (Fox, Buckner, White, Greicius, & Pascual-Leone, 2012), et (3) une modulation des neurotransmetteurs (Tremblay, Tuominen, Zayed, Pascual-leone, & Joutsa, 2020).

En fait, les 3 protocoles SMTr visant le cortex préfrontal ont été d'abord développés dans le cadre du traitement de la dépression : la SMTr haute fréquence du CDLPF gauche, la SMTr basse fréquence du CDLPF droit et le protocole bilatéral séquentiel qui est composé d'une stimulation de SMTr haute fréquence au CDLPF gauche suivie par d'une stimulation SMTr basse fréquence au CDLPF droit. En 2020, une méta-analyse rapporte que le protocole de stimulation haute fréquence à gauche serait plus efficace (niveau de confiance A), comparativement aux stimulations basse fréquence à droite et bilatéral séquentiel (niveau de confiance B) (Lefaucheur et al., 2020). Selon le protocole de stimulation, la durée des séances varie entre 30 et 45 minutes et les séances sont répétées du lundi au vendredi pendant 4 à 6 semaines.

Protocole SMTr	Localisation
SMTr haute fréquence	CDLPF gauche
SMTr basse fréquence	CDLPF droit
Protocole bilatéral séquentiel	SMTr haute fréquence au CDLPF gauche puis SMTr basse fréquence au CDLPF droit.

Tableau 1. — Trois protocoles standards SMTr dans le traitement de la dépression.

Comme l'ont démontré de nombreuses études et méta-analyses, le traitement SMTr semble avoir des effets antidépresseurs significatifs (Berlim, Van Den Eynde, Tovar-Perdomo, et Daskalakis, 2014; De Santis, Azorina, et Reitz, 2014; Fitzgerald et al., 2003). Il a ainsi été approuvé comme traitement de la dépression en 2002 par Santé Canada puis en 2008 par la *Food and Drug Administration*. La SMTr est maintenant considérée comme un traitement de première ligne, offert lorsque le patient ne répond pas à un premier essai pharmacologique (Kraus et al., 2019 ; Lefaucheur et al., 2020). Cependant, tous les patients ne répondent pas à la SMTr et les taux de rémission et de réponse au traitement sont respectivement estimés à 30-35 % et 40-55 %⁷

⁷ À titre indicatif, le taux de réponse au traitement SMTr est égal à celui obtenu au niveau du cortex moteur.

(Lefaucheur et al., 2020). De plus, bien qu'efficace, le traitement est long, ce qui entraîne parfois l'arrêt du traitement pour les patients les moins enclins à poursuivre un traitement nécessitant des sessions journalières de 45 minutes. En 2005, une forme plus courte de SMTr apparaît : la stimulation thêta-burst (STB) (Huang, Edwards, Rounis, Bhatia et Rothwell, 2005).

2.3. La STB

2.3.1. Principe de fonctionnement

Issue de protocoles d'induction de potentialisation à long terme obtenue sur des échantillons d'hippocampes de cerveau animal⁸ (Capocchi, Zampolini et Larson, 1992 ; Staubli et Lynch, 1987), la STB est une méthode reconnue comme sécuritaire chez l'humain (Huang et al., 2005 ; Huang et Rothwell, 2004). Elle consiste en un train d'impulsions triples de 50 Hz répétées toutes les 200 ms (soit à une fréquence de 5 Hz, ce qui correspond à la bande de fréquence thêta). Contrairement à la SMT où la fréquence de stimulation détermine les effets à long terme de l'excitabilité corticale, les effets neuromodulateurs de la STB sont déterminés par le patron de stimulation.

2.3.2. Différents protocoles de STB

Huang et collègues ont initialement proposé 3 formes différentes de STB, à savoir : la STB intermittente, la STB intermédiaire et la STB continue (Huang et al., 2005). Aujourd'hui, seules les formes intermittente (STBi) et continue (STBc) sont utilisées. La STBi correspond à des trains d'impulsions triples d'une durée de 2 secondes, répétés toutes les 10 secondes pour un total de 20 trains, soit 600 impulsions. La STBi est généralement associée à une augmentation de l'excitabilité au niveau du cortex moteur. La STBc, quant à elle, correspond à une stimulation continue pendant 40 secondes, pour un total de 600 impulsions et est généralement associée à une diminution de l'activité au niveau du cortex moteur (Suppa et al., 2016). En somme, la STB produit un mélange d'activité excitatrice et inhibitrice : la forme intermittente est excitatrice et la forme continue inhibitrice.

⁸ À titre indicatif, le protocole STB animal correspond à des trains de quatre impulsions électriques à 100Hz toutes les 200ms.

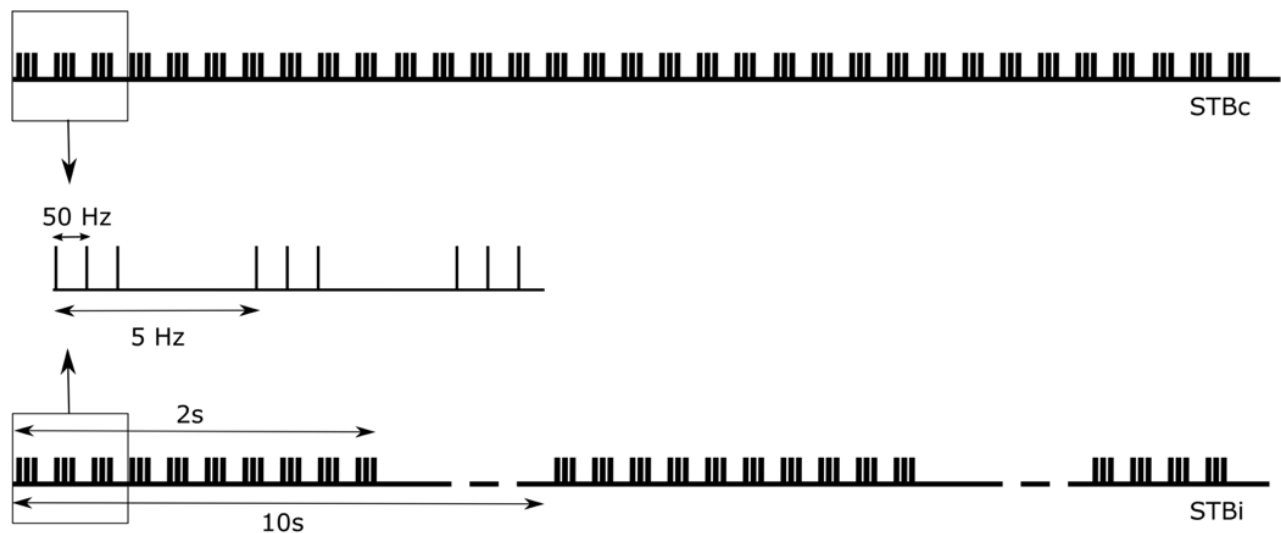


Figure 4. – Patrons de stimulation thêta-burst continue et intermittente.

Légende : La figure présente les protocoles STBi et STBc. La STB se caractérise par des impulsions triples de 50 Hz répétées à une fréquence de 5 Hz. Le protocole STBc correspond à un flux continu d'impulsions triples, tandis que le protocole STBi se définit par des chaînes de 10 triplets effectuées sur une durée de 2 s et répétées toutes les 10 s.

2.3.3. La STB comme traitement de la dépression

À ce jour, 3 protocoles sont utilisés dans le traitement STB de la dépression. Les 3 protocoles sont similaires aux protocoles de traitement SMTr, à savoir : un protocole excitateur à gauche, un protocole inhibiteur à droite et un protocole bilatéral séquentiel. Plus précisément, les 3 protocoles STB sont : la STBc du CDLPF droit, la STBi du CDLPF gauche, et le protocole bilatéral séquentiel (*c.-à-d.* STBi du CDLPF gauche suivi de STBc du CDLPF gauche) (Chung et al., 2015). En 2017, une méta-analyse rapporte que la STBi appliquée au CDLPF gauche et la combinaison bilatérale permettent de réduire plus efficacement les symptômes dépressifs comparativement au protocole unilatéral droit (Berlim, McGirr, Rodrigues dos Santos, Tremblay et Martins, 2017).

Protocole STB	Localisation
STBi	CDLPF gauche
STBc	CDLPF droit
Protocole bilatéral séquentiel	STBi au CDLPF gauche puis STBc au CDLPF droit.

Tableau 2. – Trois protocoles standards STB dans le traitement de la dépression.

Tout comme la SMTr, le protocole est réalisé du lundi au vendredi, pendant 4 à 6 semaines. En 2018, un essai clinique réalisé par la *Food and Drug Administration* auprès de patients dépressifs résistants au traitement et ayant été aléatoirement assignés à recevoir un traitement standard de SMTr à haute fréquence (10Hz-SMTr, N=205) ou bien le nouveau traitement de STBi (N=209), rapporte que les symptômes dépressifs diminuent significativement pour les deux types de traitement, sans qu'aucune des deux approches ne s'avère plus efficace que l'autre (Blumberger et al., 2018). L'efficacité des traitements STBi et SMTr étant comparable, le traitement STBi est donc à privilégier, puisque celui-ci offre de nombreux avantages comparativement au traitement SMTr.

2.3.4. Avantages et inconvénients de la STB

La STB offre de nombreux avantages. Tout d'abord, la STB nécessite un temps de stimulation beaucoup plus court : environ 40 secs pour le protocole STBc, 3 min pour la STBi et 4-5min pour le protocole bilatéral séquentiel (comparativement à 30-45 min en SMTr). De plus, la STB bénéficie d'une intensité de stimulation plus faible que la SMTr, soit 80 % du seuil moteur actif (SMA)⁹ pour la STB et 100 à 120 % du seuil moteur au repos (SMR)¹⁰ pour la SMTr (Chung, Hoy et Fitzgerald, 2015). Ces avantages sont particulièrement pertinents dans un contexte clinique puisqu'ils permettent de réduire la durée quotidienne des traitements et d'augmenter sa tolérance. De plus, avec une durée de stimulation réduite, il est possible de traiter plus de patients avec la même machine STB. Cette augmentation de la rentabilité encouragerait

⁹ Le seuil moteur actif (SMA) correspond à l'intensité minimale nécessaire afin d'observer un PMÉ d'au moins 200 μ V sur 5 essais sur 10, et pendant une contraction musculaire évaluée à 10% de la puissance maximale de contraction.

¹⁰ Le seuil moteur au repos (SMR) correspond à l'intensité minimale nécessaire afin d'observer un PMÉ d'au moins 200 μ V sur 5 essais sur 10, lorsque le muscle est au repos.

également l'achat de matériel STB par les hôpitaux et centres de traitement ; plus de patients seraient donc traités (Mendlowitz et al., 2019).

Bien que très prometteuse, la technique reste encore récente et à améliorer. Par exemple, à l'instar de la SMTr, la STB est associée à une certaine variabilité interindividuelle. Plus d'études sont donc nécessaires afin de mieux comprendre les mécanismes neuronaux de la STB. Il est par ailleurs impératif de développer de nouveaux outils pour déterminer les paramètres optimaux de stimulation, et ce compte tenu de la grande variabilité de ceux-ci en contexte clinique.

2.3.5. Variabilité des paramètres de STB

Un problème central à l'application clinique de la STB est que la plupart des paramètres de stimulation STB sont issus d'études menées au niveau du cortex moteur, puisque celui-ci a l'avantage d'offrir une réponse motrice quantifiable à l'aide d'une électromyographie. Il est cependant difficile d'affirmer que les résultats obtenus au niveau du cortex moteur s'appliquent à des régions non motrices telles que le CDLPF. Ainsi, le protocole standard de STB du CDLPF est basé sur le protocole standard au niveau du cortex moteur et se caractérise par 600 impulsions à une intensité de 80 % du seuil moteur actif. Cependant, la grande majorité des études cliniques modifient ces paramètres, le plus souvent en augmentant le nombre d'impulsions.

Si la durée de stimulation STB a tendance à être augmentée, c'est notamment dans l'espoir d'améliorer les effets thérapeutiques. Cette hypothèse n'a cependant jamais été vérifiée empiriquement au niveau du CDLPF. Au niveau du cortex moteur, de plus en plus d'études utilisent des durées de stimulation différentes du protocole standard défini par Huang et collègues (2005). En 2017, une méta-analyse de 87 études portant sur l'excitabilité corticospinale de sujets sains a rapporté les effets de la STBi et de la STBc au niveau du cortex moteur (Chung, Hill, Rogasch, Hoy, et Fitzgerald, 2016). Parmi les 60 études portant sur la STBi, 8 études rapportent faire l'usage de durées non standard de STBi (c. à. d. de durées inférieures ou supérieures à 600 impulsions) : 150 impulsions (Huang et al., 2010), 2 sessions espacées de 600 impulsions (Mastroeni et al., 2013), 1200 impulsions (Gamboa et al., 2011; Gamboa, Antal, Moliadze, et Paulus, 2010; Hsu et al., 2011; Mastroeni et al., 2013; Nettekoven et al., 2014) et 1800 impulsions (Nettekoven et al., 2014). Les résultats suggèrent que les effets de différentes

durées de stimulation STB ne sont pas linéaires, et qu'elles pourraient même mener à des effets inverses (Gamboa et al., 2010). Par exemple, tandis que la durée standard de 600 impulsions est associée à des effets excitateurs au cortex moteur, des effets inhibiteurs sont observés lorsque la durée est doublée (c.-à-d. 1200 impulsions) (Gamboa et al., 2010). L'application de 2 sessions de 600 impulsions espacées de plus de 2 minutes entraîne une suppression des effets (Gamboa et al., 2011). Au cortex moteur, aucune différence significative n'est rapportée dans la modulation des PMÉ entre 1 et 2 blocs de 600 impulsions tandis qu'une augmentation significative des PMÉ est observée après 3 blocs (c.-à-d. 1800 impulsions au total) (Nettekoven et al., 2014). Bien qu'il soit encore incertain que les résultats obtenus sur le cortex moteur soient transférables au CDLPF, il semble crucial de définir les paramètres optimaux de STBi du CDLPF et plus particulièrement de la durée optimale de stimulation (Chung et al., 2016, 2015 ; Gamboa et al., 2010).

Au niveau du CDLPF, il existe également une très grande variabilité dans les paramètres de stimulation (voir Tableau 3). Par exemple, certains protocoles cliniques STBi appliquent 600 impulsions (Blumberger et al., 2018; Cristancho et al., 2020; Fitzgerald, Chen, Richardson, Daskalakis, et Hoy, 2020) tandis que d'autres consistent en 2 sessions de 600 impulsions (Plewnia et al., 2014; Zavorotnyy et al., 2020), 1200 impulsions (Prasser et al., 2015), 1620 impulsions (Duprat, De Raedt, Wu, et Baeken, 2016), et 1800 impulsions (Dhami et al., 2019; Li et al., 2014, 2018).

Référence	Impulsions par session	Site de stimulation	Intensité	Design
(Plewnia et al., 2014)	2x600	CDLPF gauche	80 % SMR	30 sessions : 1 session/jour pendant 6 semaines
(Li et al., 2014)	1800	CDLPF : gauche et bilatéral	80 % SMA	10 sessions : 1 session/jour pendant 2 semaines
(Prasser et al., 2015)	1200	CDLPF bilatéral	80 % SMA	15 sessions : 1 session/jour pendant 3 semaines
(Duprat et al., 2016)	1620	CDLPF gauche	110 % SMR	20 sessions : 5 sessions/jour pendant 4 jours
(Blumberger et al., 2018)	600	CDLPF gauche	120 % SMR	20 sessions : 1 session/jour pendant 4 semaines
(Williams et al., 2018)	1800	CDLPF gauche	90 % SMR	50 sessions : 10 sessions/jour pendant 5 jours
(Li et al., 2018)	1800	CDLPF : droite, gauche et bilatéral	80 % SMA	10 sessions : 1 session/jour pendant 2 semaines
(Dhami et al., 2019)	1800	CDLPF bilatéral	80 % SMA	10 sessions : 1 session/jour pendant 2 semaines
(Cristancho et al., 2020)	600	CDLPF gauche	120 % SMR	20 sessions : 1 session/jour pendant 4 semaines
(Fitzgerald et al., 2020)	600	CDLPF gauche	120 % SMR	21 sessions sur 7 jours
(Zavorotnyy et al., 2020)	2x600	CDLPF gauche	90 % SMR	20 sessions : 1 session/jour pendant 4 semaines
(Li et al., 2020)	1800	CDLPF gauche	80 % SMA	10 sessions : 1 session/jour pendant 2 semaines
(Cole et al., 2020)	1800	CDLPF gauche	90 % SMR	50 sessions : 10 sessions/jour pendant 5 jours

Tableau 3. – Variabilité des paramètres de STB au CDLPF

3. La SMT-EEG comme outil de mesure

Jusqu'à récemment, les chercheurs utilisant la STB au CDLPF étaient limités par l'absence de mesures permettant de quantifier directement les changements d'excitabilité corticale du CDLPF. Une telle mesure permettrait de déterminer si les résultats des effets de la STB sur l'excitabilité du cortex moteur peuvent être extrapolés à des régions non motrices (Hannah, Rocchi, Tremblay et Rothwell, 2016). De plus, elle permettrait de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents aux changements cliniques observés après la STB, essentiels au développement et au perfectionnement de la STB en tant qu'outil thérapeutique.

Grâce aux progrès significatifs de la technologie électroencéphalographique (EEG), un nouvel outil a été mis au point au cours des dernières années, à savoir la combinaison SMT-EEG (Ilmoniemi et Kičić, 2010). Cette méthode permet d'évaluer directement l'inhibition et l'excitation dans une région corticale définie. L'EEG sera tout d'abord présenté, puis la technique SMT-EEG sera expliquée plus spécifiquement.

3.1. L'EEG

3.1.1. Historique

Au début du 20^e siècle, suite à une chute de cheval ressentie par communication télépathique par sa sœur se trouvant à plusieurs kilomètres, Hans Berger s'intéresse à la base physiologique des événements psychiques (İnce, Adanır, et Sevmez, 2020). Il étudie notamment les travaux du physiologiste anglais Richard Caton qui réalisa, en 1875, des enregistrements électriques à la surface de crânes d'animaux à l'aide d'électrodes, ainsi que ceux de Beck et d'autres chercheurs émérites (Nash, Silvana, Oliver, et Silvana, 2011). Le 6 juillet 1924, le psychiatre allemand enregistre pour la première fois l'activité cérébrale d'un jeune garçon de 17 ans au cours d'une neurochirurgie (Tudor, Tudor, et Tudor, 2005). En 1929, il publie « *Über das Elektrenkephalogramm des Menschen* » (en français « À propos de l'électroencéphalogramme de l'homme »), le premier article à présenter cette technique non invasive d'enregistrement de l'activité cérébrale humaine (Berger, 1929). Parmi les nombreuses contributions d'Hans Berger au développement de cette technique, on note l'invention du terme « bande alpha » pour définir

l'activité EEG de 10 Hz caractérisant l'état d'éveil calme chez l'adulte (Nash et al., 2011). Par la suite, l'EEG sera repris dans plusieurs champs d'études de la psychiatrie tels que les travaux de Frédéric Gibbs sur l'épilepsie (Demeter, 2016), puis plus largement aux autres domaines scientifiques tels que la neurologie et les neurosciences.

3.1.2. Fonctionnement de l'EEG

Le cerveau est composé de milliards de neurones qui échangent de l'information électrique. Plus précisément, les neurones communiquent entre eux par l'intermédiaire de la fente synaptique. Lorsqu'un potentiel d'action présynaptique est généré, des neurotransmetteurs sont libérés dans la fente synaptique puis ces derniers se fixent sur les récepteurs post-synaptiques associés. Cette fixation engendre l'ouverture de canaux ioniques qui génère ensuite un potentiel post-synaptique excitateur ou inhibiteur tels que le glutamate (neurotransmetteur excitateur) et le GABA (neurotransmetteur inhibiteur). L'EEG permet de mesurer les différences de potentiel à la surface du scalp, mesurées en microvolt (μV) et variant dans le temps.

L'EEG mesure l'activité électrique d'un seul type de neurones : les neurones pyramidaux, car ce sont les seuls à être orientés de manière à être captés. Ils constituent 80 % des neurones du cerveau. Un neurone pyramidal peut être modélisé sous forme d'un dipôle, c'est-à-dire des charges positives et négatives espacées par une petite distance.

La contribution au signal de chaque dipôle pris à titre individuel se trouvant être extrêmement faible et le signal devant traverser plusieurs couches corticales avant d'atteindre l'électrode (scalp, crâne, dure mère, arachnoïde, espace subarchanoïde, pie-mère), il est impossible de recueillir en surface l'activité d'un seul neurone. Il est toutefois possible de recueillir l'activité simultanée de plusieurs neurones (on parle de sommation des dipôles), dont le signal est suffisant pour être enregistré par une électrode. Un signal EEG typique d'environ 100 μV est produit par un minimum d'un million de neurones.

L'amplitude du signal dépend également du degré de synchronisation de l'activité des neurones présents sous le crâne. En d'autres termes, si les neurones placés sous l'électrode déchargent à intervalles irréguliers, la somme de l'activité sera de faible amplitude et ne sera pas

captée. À l'inverse, si les neurones déchargent de façon quasi simultanée, le signal EEG sera d'amplitude beaucoup plus importante.

3.1.3. Avantages et inconvénients

L'EEG est un dispositif qui bénéficie de nombreux avantages. Il est tout d'abord non invasif et indolore, ce qui le rend facile à réaliser dans des contextes cliniques ou dans le domaine de la recherche, tant sur des sujets sains que sur des populations cliniques. Son utilisation dans les milieux susmentionnés est aussi favorisée par son administration relativement rapide. Il est aussi relativement peu coûteux ; comparativement à des techniques telles que l'imagerie par résonance magnétique et la magnétoencéphalographie. Enfin, il bénéficie d'une excellente résolution temporelle. En fait, la résolution temporelle de l'EEG ne dépend que de la fréquence d'échantillonnage de l'enregistrement, c'est-à-dire du nombre d'échantillons prélevés par unité de temps. Le plus souvent, la fréquence d'échantillonnage est exprimée en Hertz (Hz) et représente le nombre d'essais échantillonnés par seconde. Les fréquences d'échantillonnage en EEG varient généralement de 2000 à 20 000 Hz. L'EEG permet ainsi l'enregistrement de l'activité cérébrale en temps quasiment réel.

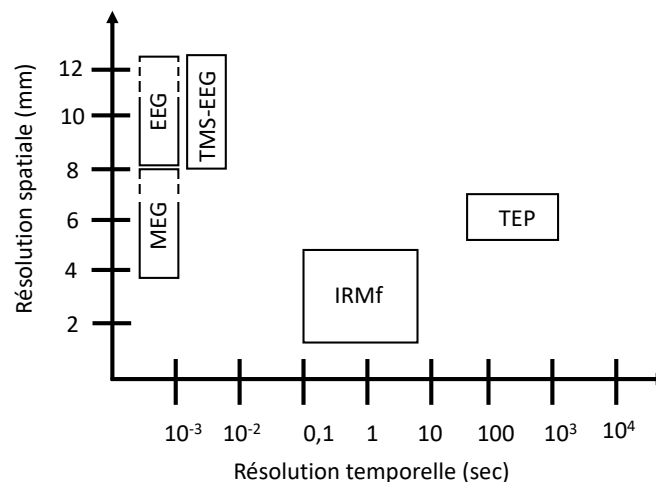


Figure 5. – Résolution spatiale et temporelle des techniques d'imagerie cérébrale.

Bien qu'il jouisse d'une excellente résolution temporelle, l'EEG ne bénéficie pas d'une forte résolution spatiale, comparativement à d'autres techniques d'imagerie cérébrale telles que

de la magnétoencéphalographie, l'imagerie à résonnance magnétique fonctionnelle ou la tomographie à émission de positrons. De plus, il n'offre pas de représentation tridimensionnelle du cerveau et est assujetti à de nombreux artefacts. Les artefacts EEG peuvent être d'origine biologique tels que l'activité musculaire, l'activité cardiaque, l'activité oculaire, l'activité respiratoire, la sueur, etc. Les artefacts EEG peuvent également être d'origine technique, notamment causés par des électrodes et des câbles défectueux, les perturbations électrostatiques, des interférences électromagnétiques, etc.

3.1.4. Les rythmes de l'EEG

Les tracés obtenus grâce à l'EEG sont appelés des ondes cérébrales. Elles peuvent être classées selon leur bande de fréquence et chaque bande porte le nom d'une lettre grecque (Nash et al., 2011) : ondes gamma (supérieur à 30 Hz), ondes bêta (13-30 Hz), ondes alpha (8-13 Hz), ondes thêta (4-8 Hz) et ondes delta (inférieur à 4 Hz). Les recherches en EEG ont également permis d'associer chaque bande de fréquence à des comportements ou fonctions cognitives spécifiques (Thut et Pascual Leone, 2010).

Chez un adulte neurotypique, la bande thêta est souvent prédominante dans les régions frontales du cerveau et correspond généralement à un état de sommeil profond. Elle est impliquée dans plusieurs processus cognitifs dont la mémoire. La bande alpha est quant à elle prédominante au niveau du cortex occipital et elle est également présente lorsque le sujet a les yeux fermés. Elle est associée à un état de calme et de relaxation, ainsi qu'au processus d'inhibition. Prédominante dans les régions frontales et centrales, la bande bêta est impliquée dans le contrôle moteur et caractérise un état d'alerte active. Enfin, la bande gamma est prédominante dans les régions frontales et caractérise les processus cognitifs de haut niveau.

Des études spécifiques au cortex préfrontal permettent de raffiner les implications des différentes bandes à des phénomènes plus précis. Par exemple, les bandes thêta et bêta semblent associées à la prise de décision au niveau du cortex latéral préfrontal (Gui, Yu, Hu, Yan, et Li, 2018). Il a notamment été rapporté que la bande thêta était significativement plus grande lors de décisions impulsives, tandis que la bande bêta était plus grande lors de décisions non impulsives (Gui et al., 2018). De plus, les oscillations thêta semblent caractériser l'activité neuronale du

cortex préfrontal médian et jouerait un rôle majeur dans les mécanismes de mémoire de travail spatiale (O'Neill, Gordon, et Sigurdsson, 2013). Enfin, au niveau du cortex préfrontal, les ondes delta et alpha seraient associées à la perception visuelle dépendante au contexte (Helfrich, Huang, Wilson, et Knight, 2017).

En somme, l'EEG est un précieux outil qui permet l'enregistrement des ondes cérébrales en temps quasi réel. À lui seul, il ne permet cependant pas d'étudier les phénomènes cérébraux de manière causale. Toutefois, grâce aux progrès technologiques, il est maintenant possible de combiner son utilisation à celle de SMT, ce qui offre un dispositif de pointe pour étudier les mécanismes cérébraux.

3.2. La SMT-EEG

3.2.1. Historique

Les premiers enregistrements SMT-EEG furent réalisés en 1989 aux États-Unis par Cracco et collègues. Cependant, la qualité de l'enregistrement était limitée par la présence d'un très grand artéfact magnétique induit par l'impulsion de SMT (Cracco, Amassian, Maccabee, et Cracco, 1989). Par la suite, le même groupe a stimulé le cervelet et enregistré la réponse grâce à la SMT-EEG, en optimisant notamment la disposition de la bobine (Amassian et al., 1989). En 1997, Ilmoniemi et collègues utilisent des composantes électroniques permettant de séparer les électrodes de l'amplificateur et cartographient ainsi la distribution du potentiel électrique cérébral suite à une impulsion des cortex moteurs et visuels. Il faudra cependant attendre 2010 et les progrès significatifs de la technologie électroencéphalographique pour voir l'avènement de la SMT-EEG comme méthode permettant d'évaluer directement l'inhibition et l'excitation dans une région corticale définie (Ilmoniemi et Kičić, 2010).

3.2.2. Fonctionnement

La combinaison SMT-EEG, comme son nom l'indique, consiste à appliquer une impulsion de SMT à l'aide d'une bobine placée au-dessus d'un casque EEG. Cette technique permet de mesurer directement l'excitabilité corticale induite par la SMT. Le fonctionnement spécifique de la SMT et de l'EEG a déjà été présenté (voir 2.1.3. *Fonctionnement de la SMT* et 3.1.2. *Fonctionnement de l'EEG*). Il existe toutefois certaines spécificités à la technique SMT-EEG. En effet, l'impulsion SMT générant un très grand champ magnétique, les électrodes EEG sont rapidement saturées, résultant en un signal extrêmement bruité. Plus précisément, l'impulsion SMT génère une tension trop élevée (>50 mV) pour la plupart des amplificateurs EEG et l'utilisation de la SMT avec un système EEG non adapté peut d'ailleurs endommager l'amplificateur. Le traitement du signal SMT-EEG représente donc un réel défi technique. Il existe plusieurs solutions afin de parvenir à effectuer un enregistrement SMT-EEG. Les solutions d'amélioration de la qualité du signal sont classées en 2 catégories : celles qui réalisées en amont, lors de l'enregistrement EEG, on parle de procédure *online*, et celles réalisées après l'enregistrement, dites *offlines*.

3.2.2.1. Procédure online

Premièrement, il est possible de découpler (en anglais *de-coupling*) le signal. En effet, l'impulsion SMT est très courte (de 0,2 à 0,6 ms) et découpler consiste à bloquer l'amplificateur entre 50 μ s avant l'impulsion et 2,5 ms après l'impulsion (Virtanen, Ruohonen, Näätänen, et Ilmoniemi, 1999). Deuxièmement, il est possible que la tension générée par la SMT engendre une surchauffe des électrodes, et induise à terme des brûlures au sujet. L'utilisation d'électrodes en chlorure d'argent (AgCl) permet de pallier ce problème. Troisièmement, afin d'optimiser la qualité du signal, il est conseillé de maximiser l'impédance, en gardant notamment celle-ci inférieure à 5 k Ω . De plus, il est conseillé de positionner les câbles émanant des électrodes perpendiculairement à la bobine SMT. Enfin, il est conseillé de maintenir l'amplificateur le plus éloigné possible du générateur de la SMT.

Au-delà de ces diverses recommandations, la SMT génère des artéfacts supplémentaires tels qu'un artéfact auditif (lorsque le champ magnétique est généré, le son d'un claquement est

émis), un artéfact sensoriel (l'impulsion SMT produit une sorte de léger claquement sur le scalp, à l'image d'un pic-bois tapant dans un arbre) ainsi qu'un artéfact moteur (il est possible que la SMT stimule un nerf adjacent créant un mouvement involontaire de l'index ou un clignement de paupière). Il est possible de limiter l'impact de ces artéfacts. L'artéfact auditif peut par exemple être minimisé en plaçant une couche de mousse entre le scalp et la bobine, afin de limiter la résonance du son sur la boîte crânienne (ter Braack, de Vos, & van Putten, 2015). Il est également possible de faire écouter un bruit blanc à travers des écouteurs au participant afin de couvrir le claquement de la SMT. L'artéfact somato-sensoriel est quant à lui difficilement contrôlable *online*. Il dépend notamment de l'intensité de stimulation qui est propre à chaque individu. Il a été démontré que l'intensité de stimulation ne dépendait pas de l'âge ou du sexe, mais qu'il pouvait varier selon des critères encore mal compris tels que la génétique et l'épaisseur de la boîte crânienne (Wassermann, 2002). Il semblerait par exemple que la génétique de certaines origines ethniques soit associée à des seuils de stimulation plus élevés (les sujets d'origine asiatique sembleraient avoir des seuils de stimulation différents comparativement à des sujets caucasiens (Yi et al., 2014). Ainsi, la meilleure approche préventive pour améliorer la qualité du signal EEG est de stimuler à la plus petite intensité possible. Enfin, les effets des artéfacts moteurs sont également difficiles à minimiser *online*. Il est par exemple préférable de ne pas stimuler de muscles et d'optimiser l'emplacement de la bobine en conséquence, mais cela n'est pas toujours possible. Ainsi, certains artéfacts demeurent et doivent être traités *a posteriori*.

3.2.2.2. Procédure offline

Lorsque l'enregistrement SMT-EEG est terminé, il est nécessaire de préparer les données avant de procéder à leur analyse. Cette étape est appelée le « prétraitement » des données et consiste à retirer les différents artéfacts induits par la SMT, mais aussi les autres artéfacts inhérents à l'enregistrement EEG. Après avoir retiré les électrodes ayant une impédance inférieure à 5 kΩ, le signal est découpé en essais (ou « *epoch* » en anglais) puis les essais de mauvaise qualité sont rejetés. Les artéfacts sont ensuite identifiés grâce à deux cycles d'analyse par composantes indépendantes (en anglais *Independent component analysis* ou *ICA*). Le premier permettra d'identifier l'artéfact spécifique à la SMT tandis que le deuxième permettra d'identifier d'autres sources d'artéfacts tels que des mouvements oculaires ou l'activité cardiaque et

musculaire. Il est également possible d'appliquer différents types de filtres tels qu'un filtre coupe-bande pour retirer les ondes de 60 Hz associées à la circulation du courant électrique.

3.3. Le traitement du signal SMT-EEG

Une fois le nettoyage des données effectué, il est possible de traiter l'information issue de la SMT-EEG. Celle-ci peut se présenter sous plusieurs formes : les potentiels évoqués par la SMT (PÉS) et la perturbation spectrale liée à l'évènement (PSLE).

3.3.1. Potentiels évoqués par la SMT (PÉS)

La réponse évoquée par l'impulsion SMT, soit le PÉS, est une série de déflexions positives et négatives variant dans le temps. Les déflexions sont généralement exprimées en amplitudes dont l'unité est le microvolt (μV) et varient dans le temps (le plus souvent exprimées en millisecondes (ms)). Les PÉS peuvent être présents jusqu'à 300 ms après l'impulsion de SMT (Chung, Rogasch, Hoy, et Fitzgerald, 2015) et sont composés de diverses réponses corticales caractéristiques. Au niveau du cortex moteur, les PÉS sont habituellement positifs à 15 ms, 30 ms, 55 ms et 180 ms suivant l'impulsion de SMT (ces composantes sont appelées P30, P55 et P180), ainsi que des réponses négatives à 45 ms, 100 ms et 280 ms suivant l'impulsion (ces composantes sont appelées N45, N100 et N280) (Komssi & Kähkönen, 2006; Lioumis, Kičić, Savolainen, Mäkelä, & Kähkönen, 2009). Au niveau du CDLPF, les réponses sont généralement plus petites que celles observées au cortex moteur et sont habituellement positives à 30 ms, 60 ms et 200 ms suivant l'impulsion SMT (ces composantes sont appelées P30, P60 et P200), et négatives à 45 ms et 100 ms (ces composantes sont appelées N45 et N100) (Lioumis et al., 2009).

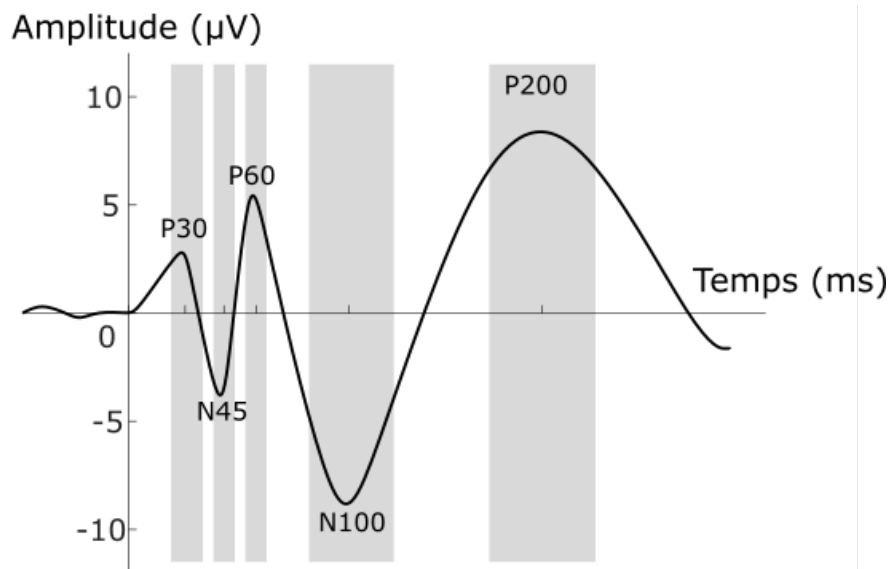


Figure 6. – Représentation graphique de PÉS

Légende : Représentation graphique des PÉS. L'axe des abscisses représente le temps en millisecondes (ms) et celui des ordonnées l'amplitude du signal exprimée en microvolt (µV). Les principales composantes (P30, N45, P60, N100 et P200) sont représentées à leur temps spécifique (c.-à-d. 30, 45, 60, 100 et 200 ms après l'impulsion SMT).

Des études ont démontré que les composantes P30 (Julkunen et al., 2013 ; Premoli et al., 2019 ; Vernet et al., 2013), P60 (Cash et al., 2017 ; Ferreri et al., 2016 ; Rogasch, Daskalakis, et Fitzgerald, 2013 ; Voineskos et al., 2018) et P200 (Casula et al., 2016 ; Chung, Lewis, et al., 2017) seraient associées à une activité glutaminergique excitatrice, tandis que les composantes N45 et N100 seraient associées à une activité GABAergique inhibitrice (voir les revues de littératures suivantes : Pellicciari, Ponzo, Caltagirone, et Koch, 2017 ; Tremblay et al., 2019). Plus précisément, les composantes N45 et N100 seraient plus spécifiquement sous-tendues par différents récepteurs, soit, respectivement, le GABA-A et GABA-B (Cash et al., 2017 ; McDonnell, Orekhov, et Ziemann, 2006 ; Müller-Dahlhaus, Liu, et Ziemann, 2008 ; Ziemann, Chen, Cohen, et Hallett, 1998).

Les PÉS susmentionnés sont issus d'une impulsion unique de SMT. Il existe toutefois une autre forme de PÉS, à savoir les PÉS à impulsion double. Plus précisément, 2 impulsions magnétiques à intervalle très rapproché sont envoyées via la bobine. Le temps inter-stimuli (c.-à-d.

le temps entre la première et la deuxième impulsion magnétique) varie selon les protocoles. Par exemple, le protocole d'inhibition intracorticale à long intervalle (IICLD) se caractérise par deux impulsions espacées de 100 ms, tandis que le protocole d'inhibition intracorticale à intervalle court (IICCD) correspond à un temps interstimulus de 2 ms. Au niveau du cortex moteur, ces deux protocoles induisent une inhibition significative de l'excitabilité cérébrale, se reflétant par une réduction de l'amplitude des PMÉ (Rossini et al., 2015). Les mesures IICLD et IICCD seraient liées à l'activité GABAergique, soit respectivement aux récepteurs GABA-B (McDonnell et al., 2006 ; Müller-Dahlhaus et al., 2008) et GABA-A (Ziemann et al. 1998; Cash et al. 2017). Elles ont également été appliquées au niveau du CDLPF. Plus précisément, Daskalakis et Fitzgerald ont démontré la possibilité de réaliser l'IICLD au niveau du CDLPF (Daskalakis et al., 2008 ; Fitzgerald et al., 2008), suivi par Cash et al. qui ont quant à eux démontré la possibilité de réaliser l'IICCD au CDLPF (Cash et al., 2017). Ces diverses études rapportent que de tels protocoles ont permis de voir une inhibition des PÉS. En effet, au niveau du CDLPF, l'IICCD est associée à une réduction de l'amplitude de la P30, une modification modérée de la N45 et aucun effet sur la N100 (Cash et al., 2017). Le paradigme IICLD est également associé à une réduction des composantes N100 (Daskalakis et al., 2008 ; Fitzgerald et al., 2008). (Daskalakis et al., 2008)

3.3.2. Perturbations spectrales liées à un évènement (PSLE)

Les PÉS peuvent également enregistrer de l'information neurophysiologique supplémentaire telle que la perturbation spectrale liée à l'évènement (PSLE). Plus précisément, après le nettoyage des données SMT-EEG et l'obtention de PÉS, il est possible d'effectuer une décomposition temps-fréquence à l'aide de la transformation de Fourier ou encore de la décomposition en ondelettes (également connu sous le nom de décomposition de Morlet¹¹ ou « *Morlet wavelet decomposition* »). La PSLE correspond à une mesure temps-fréquence qui permet de quantifier les changements de puissance spectrale suite à un évènement, à savoir une impulsion de SMT dans le cadre d'une mesure SMT-EEG (Herrmann, Rach, Vosskuhl, et Strüber, 2014 ; Makeig, 1993). L'activité induite par la SMT est alors comparée à un niveau de base

¹¹ Le nom « décomposition de Morlet » est un hommage au géophysicien français Jean Morlet qui fut le premier à introduire le terme d'ondelettes au début des années 1980.

précédant l'impulsion SMT, on parle de normalisation au niveau de base. Cette procédure peut être répétée plusieurs fois à des temps et fréquences différentes puis combinées afin de générer une carte temps-fréquence. Il est également possible de réaliser une carte temps fréquence moyennée de chaque essai (voir figure 7). L'activité spectrale est généralement exprimée à l'aide d'un code couleur dont l'unité peut parfois être exprimée en décibel (dB)¹² et représente les différentes ondes cérébrales induites par la SMT. En effet, une des valeurs ajoutées des PSLE obtenue grâce à la SMT-EEG est la possibilité d'étudier spécifiquement les différents rythmes cérébraux (Thut et Miniussi, 2009) (*c.à.d* les différentes ondes de fréquences, voir section 3.1.4. *Les rythmes de l'EEG*). La PSLE permet également d'examiner directement les circuits thalamocorticaux (Canali et al., 2017). Au niveau du CDLPF gauche, une étude en SMT-EEG rapporte une diminution de la bande gamma chez des patients atteints de schizophrénie (Radhu et al., 2017) ainsi qu'une augmentation de la bande thêta après la STBi chez des sujets sains (Chung, Lewis, et al., 2017).

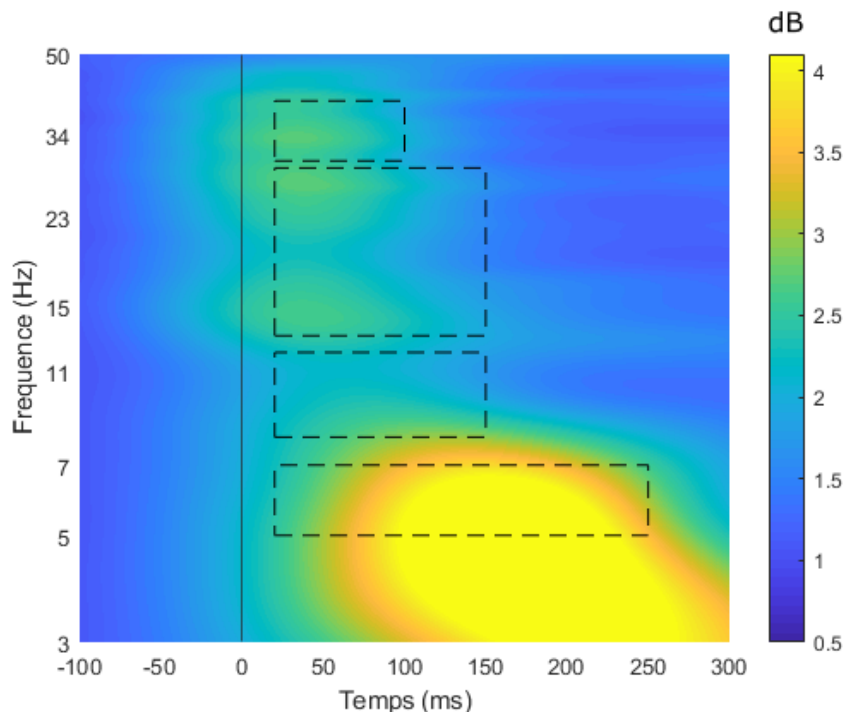


Figure 7. – Représentation graphique de PSLE.

¹² Afin d'avoir une échelle logarithmique, l'unité du code couleur représentant l'activité oscillatoire peut-être le décibel (dB). Il est cependant important de noter que l'unité est propre à chaque graphique.

Légende : La figure présente l'exemple d'une carte temps-fréquence moyennée. L'axe des abscisses et des ordonnées correspondent respectivement au temps (exprimé en millisecondes (ms)) et des fréquences (exprimées en hertz (Hz)). Le temps 0 correspond à l'évènement, soit l'impulsion de SMT. Les bandes de fréquences d'intérêt et leur temps spécifique sont représentés par des rectangles, à savoir thêta (5-7Hz), alpha (8-12 Hz), bêta (13-29Hz) et gamma (30-45Hz). Ici, on observe une forte activation de la bande thêta après l'impulsion SMT.

En conclusion, la SMT-EEG est un précieux outil permettant de réaliser différentes mesures neurophysiologiques telles que les PÉS et la PSLE. Elle peut notamment servir à évaluer le traitement de la dépression par STBi (Chung, Lewis, et al., 2017; Chung, Rogasch, Hoy, & Fitzgerald, 2018; Chung, Rogasch, et al., 2017; Chung, Sullivan, et al., 2018).

3.4. La SMT-EEG comme mesure de la STB

3.4.1. États des connaissances actuelles

Tel que présenté à la section 2. *Le traitement de la dépression majeure par SMT*, la STB est une nouvelle forme de SMTr dont les applications cliniques sont très prometteuses et dont les effets neuromodulateurs dépendent des patrons de stimulation. Ces derniers ont principalement été étudiés au niveau du cortex moteur, notamment car aucun outil n'était en mesure d'enregistrer la réponse induite par la SMT dans une région non motrice. Or, tel que discuté à la section 3. *La SMT-EEG comme outil de mesure*, un tel outil est maintenant disponible : la SMT-EEG.

À ce jour, peu d'études ont évalué l'impact de la STB sur l'excitabilité corticale grâce à des mesures SMT-EEG chez des sujets neurotypiques. En 2017, Chung et collaborateurs furent les premiers à évaluer l'effet de la STBc et de la STBi sur le CDLPF gauche grâce à l'utilisation de la SMT-EEG. Les résultats suggèrent qu'il est possible de moduler l'amplitude de PÉS et des PSLE par l'application de la STBi chez des sujets sains (Chung et al., 2017). Plus précisément, pour les PÉS, une augmentation de l'amplitude de la P200 et de la N100 a été rapportée, suggérant une augmentation de l'excitabilité corticale et de l'inhibition, respectivement. Quant aux PSLE, une augmentation de la puissance de la bande thêta, telle que mesurée par l'IICLD, a été observée suite à la STBi du CDLPF gauche. À l'inverse, une diminution de la puissance de la bande thêta est rapportée après la STBc du CDLPF droit.

En 2018, le même groupe a utilisé la SMT-EEG pour comparer les effets de 1 ou 2 blocs de STBi active et placebo au niveau du CDLPF (Chung, Rogasch, Hoy, et Fitzgerald, 2018). Les résultats rapportent que 2 blocs de STBi de 600 impulsions espacées de 15 min ne produisent pas plus d'effet qu'un seul bloc. Dans cette étude, les auteurs ont répliqué leurs résultats de l'étude de 2017, soit une augmentation de l'amplitude des composantes P200 et N100. D'autres études sont nécessaires afin de définir l'intervalle optimal entre 2 sessions STBi, notamment dans l'optique d'offrir un traitement plus court que 4 à 6 semaines en réalisant plus d'une session par jour.

Par la suite, une étude faisant l'usage de la SMT-EEG comme mesure de la STBi du CDLPF a évalué l'effet de différentes intensités chez des sujets neurotypiques (Chung et al., 2018). Parmi les 3 conditions évaluées (50 %, 75 % et 100 % du SMR), il s'est avéré que la relation entre l'intensité STBi et la plasticité se résume en une courbe en U inversée où l'intensité 75 % du SMR est associée aux plus grands changements neurophysiologiques. Spécifiquement, une augmentation de l'amplitude de la composante N100 a été observée pour l'intensité de 75% du SMR. Aucun effet n'a été engendré par l'intensité de 100 % du SMR, tandis qu'une augmentation de l'amplitude de la N100 a été obtenue suite à l'intensité de 50% du SMR (bien que plus faible que celle obtenue suite à 75% du SMR). Ainsi, l'hypothèse selon laquelle une stimulation à plus haute intensité entraîne de plus grands effets neuromodulateurs n'est pas vérifiée empiriquement chez des sujets sains. À noter qu'ici les auteurs n'ont pas répliqué l'augmentation de l'excitabilité corticale, telle que mesurée par la P200, qui a été rapportée dans les deux études précédentes du groupe.

Enfin, en 2019, Chung et collaborateurs ont comparé l'efficacité de différentes fréquences de stimulation STBi, à savoir des sessions de (a) 30 Hz répétés à une fréquence de 6 Hz, (b) 50 Hz à 5 Hz et (c) des fréquences individualisées au sujet (Chung et al., 2019). Aucun changement significatif en lien avec l'amplitude des PÉS n'a été obtenu suite à la STBi standard de 50 Hz, et la STBi modifiée à 30 Hz. Toutefois, la STBi utilisant une fréquence individualisée a engendré une augmentation de l'amplitude de la composante P60, et une diminution de l'amplitude des composantes N100 et P200. Ainsi, dans cette étude, Chung et collaborateurs ne répliquent pas les résultats de leurs précédentes études avec la stimulation standard à 50 Hz. Il est intéressant de mettre en lumière que leur fréquence individualisée, déterminée par les fréquences thêta-gamma durant une tâche de 3-back, a provoqué des changements d'excitabilité corticale qui diffèrent des études précédentes avec une augmentation de l'excitabilité corticale à 60 ms, suivie d'une diminution de l'excitabilité et l'inhibition corticale telle que mesurée par les composantes N100 et P200.

En somme, bien que des disparités existent entre les effets de la STB sur l'activité corticale, la plupart des études rapportées suggèrent une augmentation de l'excitabilité corticale révélée par la P200, couplée d'une augmentation de l'inhibition révélée par la N100. De plus, les

différentes études mentionnées rapportent l'importance des paramètres de stimulation, et mettent en lumière l'utilité de la STM-EEG pour mesurer les effets de ces paramètres sur l'activité corticale. Les effets de différentes intensités (Chung et al., 2018) et de différentes fréquences de stimulation (Chung et al., 2019) ont été évalués, mais, à ce jour, aucune n'a encore comparé les effets de différentes durées de stimulation STB sur l'activité du CDLPF. Parmi les différents protocoles de STB, la STBi est actuellement la méthode la plus utilisée en clinique. Le présent mémoire se focalisera donc sur l'optimisation de la durée de la STBi.

4. Objectifs et hypothèses

4.1. Objectif général

L'étude vise à déterminer la durée optimale de STBi pour augmenter l'activité du CDLPF gauche chez des sujets neurotypiques parmi les 3 durées les plus fréquemment utilisées en clinique (600, 1 200 et 1 800 impulsions). Pour ce faire, l'activité cérébrale sera mesurée avec la SMT-EEG suite à l'application d'impulsions simples et doubles (*c.à.d* IICD, IILD) avant et après chacune des 3 durées de STBi. La durée de stimulation de STBi ne paraissant pas suivre une courbe linéaire au niveau du cortex moteur (Gamboa et al., 2010), nous émettons l'hypothèse que 600 impulsions seront plus efficaces pour modifier les niveaux d'inhibition et d'excitation, tandis que 1 200 et 1 800 impulsions entraîneront une réduction des modifications, voire une inversion des effets.

4.2. Objectifs spécifiques

Objectif spécifique 1 : Comparer les effets des différentes durées STBi (600, 1 200, 1 800 impulsions) sur l'activité corticale du CDLPF gauche, telle que quantifiée par des changements dans l'amplitude des composantes PET (P30, N45, P60, N100 et P200) suite à des impulsions simples et doubles.

Hypothèse spécifique 1.1 : D'après de précédentes études en SMT-EEG (Chung, Lewis, et al., 2017 ; Chung, Rogasch, et al., 2018, 2017), nous émettons l'hypothèse que, suite à une impulsion simple, 600 impulsions de STBi augmenteront l'excitabilité mesurée par la composante P200, ainsi que l'inhibition mesurée par la N100. Une absence ou inversion des effets sera observée sur ces mêmes composantes pour 1 200 et 1 800 impulsions.

Hypothèse spécifique 1.2 : Nous émettons l'hypothèse que, au niveau de base (*c.-à-d.* pré-STBi) l'IICD atténuera l'amplitude de la P30, affectera modérément la N45 et qu'elle n'influencera pas la N100 (Cash et al., 2017). Concernant l'IICLD et d'après une précédente étude comparant les PET pré et post STBi du CDLPF gauche, nous pensons qu'aucune composante PET ne sera modulée par la STBi (Chung et al., 2017).

Objectif spécifique 2 : L'étude évaluera l'effet des différentes durées STBi sur l'activité oscillatoire mesurée par les PSLE, suite à des impulsions simples et doubles.

Hypothèse spécifique 2.1 : Nous émettons l'hypothèse que, contrairement à 1 200 et 1 800 impulsions, 600 impulsions augmenteront la puissance des ondes de la bande thêta telles que mesurées par les protocoles à impulsion simple et IICLD (Chung et al., 2017).

Hypothèse spécifique 2.2 : D'après une étude en SMT-EEG, nous émettons l'hypothèse que la STBi entraînera une modification de la bande de fréquence thêta telle que mesurée par la IICLD (Chung, Lewis, et al., 2017).

Chapitre 2 — Article de recherche

Optimal duration of intermittent theta burst stimulation of the prefrontal cortex: a TMS-EEG study.

Authors: Manon Desforges^{1,7}, Itay Hadas⁸, Yan Morin¹, Mathilde Rochette Braün², Brian Mihov³, Pantelis Lioumis⁴, Reza Zomorodi⁵, Hugo Théoret¹, Martin Lepage^{3,6}, Zafiris J. Daskalakis⁸, Sara Tremblay^{7,9}

¹Department of Psychology, University of Montreal, Montreal, Canada

²Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, Montreal, Canada

³McGill University, Montreal, Canada

⁴Department of Biomedical Engineering and Computational Science, Aalto University, Espoo, Finland

⁵Temerty Centre for Therapeutic Brain Intervention, Center for Addiction and Mental Health, Toronto, Canada

⁶Douglas Mental Health University Institute, Montreal, Canada

⁷The Royal's Institute of Mental Health Research, affiliated with the University of Ottawa, Ottawa, Canada

⁸Department of Psychiatry, Faculty of Health, University of California San Diego, La Jolla, USA.

⁹Département de psychoéducation et psychologie, Université du Québec en Outaouais, Gatineau, Québec

Keywords: repetitive transcranial magnetic stimulation, electroencephalography, intermittent theta burst stimulation, dorsolateral prefrontal cortex, neuroplasticity, healthy subjects

Corresponding author:

Sara Tremblay, PhD

Scientist

Royal Ottawa Institute of Mental Health Research

1145 Carling Ave.

Ottawa, Ontario

Canada K1Z 7K4

Email: sara.tremblay@theroyal.ca

Phone: 613.722.6521 ext. 6227

Fax: 613.792.3935

Background: Intermittent theta-burst stimulation (iTBS) applied to the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) has recently emerged as a promising treatment for mental health disorders such as depression. Yet, its detailed mechanism of action and optimal dosage remain unknown. In clinical settings, iTBS dosage is often increased with the assumption of increased neural effects, leading to enhanced therapeutic efficacy. However, this hypothesis has never been tested.

Objective: Using concurrent transcranial magnetic stimulation and electroencephalography (TMS-EEG), this study aims to determine the optimal iTBS dosage to modulate cortical activity in the left DLPFC among the three dosages most frequently used in clinical settings: 600, 1200 and 1800 pulses.

Methods: Fourteen neurotypical participants took part in the following three experimental conditions (600, 1200, 1800). TMS-EEG recordings were conducted on the left DLPFC pre and post iTBS, including single pulse TMS and short- and long-interval intracortical inhibition (SICI, LICI). TMS evoked potentials (TEP) and event-related spectral perturbation (ERSP) were quantified. Linear mixed models were used to assess the effect of iTBS on brain activity, as a function of dosage and time-point.

Results: The effects of iTBS on DLPFC activity did not significantly differ between the three dosages. Specifically, regardless of dosage, iTBS modulated the amplitude of most TEP components (P30, N45, P60, P200), reduced SICI and LICI ratios of P30 and P200, and decreased ERSP power of theta oscillations.

Conclusion: These findings suggest that doubling or tripling the number of iTBS pulses does not result in stronger potentiation of brain activity in neurotypical individuals.

Highlights :

- iTBS dosage is often increased in clinical studies, despite unknown neural effects.
- The effects of 600, 1200 and 1800 pulses were compared in healthy volunteers.
- None of three durations was superior in modulating TEPs and the power of the ERSP.
- Mechanisms of homeostatic plasticity may underline this absence of effect dosage.
- iTBS may act on DLPFC activity via the modulation of excitation/inhibition balance.

1. Introduction

Theta burst stimulation (TBS) is based on protocols employed to induce plastic changes in animal brain slices (Capocchi et al., 1992; Staubli & Lynch, 1987). The excitatory form of TBS, i.e. intermittent TBS (iTBS), has been shown to increase cortical excitability in the primary motor cortex, thus potentially reflecting long-term potentiation mechanisms (Suppa et al., 2016). The standard iTBS protocol is defined as 2 s trains of TBS repeated every 10 s for a total of 600 pulses (Huang et al., 2005). However, a meta-analysis of studies that targeted the motor cortex (Chung et al., 2016) showed that non-standard iTBS dosages are often used, including 150 pulses (Huang et al., 2010), 2 blocks of 600 pulses (Mastroeni et al., 2013), 1200 pulses (Gamboa et al., 2010; Hsu et al., 2011; Mastroeni et al., 2013; Nettekoven et al., 2014), and 1800 pulses (Nettekoven et al., 2014). Dosages above the standard protocol are also increasingly used for stimulating the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), the main therapeutic target for treating major depressive disorder (MDD) (Chistyakov, Rubicsek, Kaplan, Zaaroor, & Klein, 2010). Although some studies employed the standard dosage of 600 pulses (Blumberger et al., 2018; Cristancho et al., 2020), most clinical protocols set stimulation dosages at 1200 pulses (Prasser et al., 2015), 2 blocks of 600 pulses (Plewnia et al., 2014; Zavorotnyy et al., 2020) or 1800 pulses (Chistyakov et al., 2010; Dhami et al., 2019; C. T. Li et al., 2014, 2018). Further, new accelerated and high dose iTBS protocols were recently developed (Caulfield, 2020), consisting of multiple sessions per day, ranging from 5 consecutive daily sessions of 1620 pulses (Baeken, Duprat, Wu, De Raedt, & van Heeringen, 2017; Duprat et al., 2016) to 10 consecutive sessions of 1800 pulses (Williams et al., 2018).

The increased iTBS dosage is generally based on the assumption that it will enhance its effect on brain activity, resulting in increased therapeutic effects. Yet, this hypothesis has not been tested for the DLPFC. In fact, increasing the dosage of iTBS over the motor cortex can lead to attenuated effects (Gamboa et al., 2010) or even reversal of after-effects (Gamboa et al., 2011). Although it is unclear if these findings can be directly translated to other cortical regions such as the DLPFC, it suggests that further research is needed to define optimal stimulation parameters, specifically pulse dosage (Chung et al., 2016; Chung, Hoy, et al., 2015; Gamboa et al., 2010).

In non-motor areas, excitability changes induced by iTBS can be assessed through the combined use of TMS and electroencephalography (TMS-EEG) (Ilmoniemi & Kičić, 2010; Massimini, Tononi, & Huber, 2009). TMS-EEG allows the measure of electrophysiological responses elicited by a TMS pulse, such as the TMS-evoked potential (TEP) (Komssi & Kähkönen, 2006) and oscillatory activity called TMS-related oscillations (Pellicciari et al., 2017; Thut et al., 2011). In addition, frequently used paired-pulse TMS measures of cortical inhibition, such as short intra-cortical inhibition (SICI) and long-term intra-cortical inhibition (LICI), can be assessed over the DLPFC, enabling the measure of the effect of iTBS on cortical inhibition (Tremblay et al., 2019). A handful of previous studies have combined prefrontal iTBS with TMS-EEG (Chung, Lewis, et al., 2017; Chung, Rogasch, et al., 2018, 2017; Chung, Sullivan, et al., 2018). Chung and collaborators showed that iTBS induces a modulation of TEP amplitudes (i.e. increased N100 and P200 amplitudes) and of TMS-related cortical oscillations (i.e. increased power of theta band for single-pulse and LICI) in the DLPFC of healthy individuals (Chung, Lewis, et al., 2017). In follow-up studies, iTBS frequency (Chung, Sullivan, et al., 2018), best intensity (Chung, Rogasch, et al., 2017) and number of stimulation blocks (Chung, Rogasch, et al., 2018) were assessed with TMS-EEG. However, no study has attempted to evaluate the impact of different dosages of a single session of iTBS applied to the DLPFC.

This study aims to determine the optimal iTBS pulse dosage applied to the left DLPFC to increase cortical excitability of healthy volunteers and guide parameter selection for future clinical studies. More specifically, the aim of the present study was to compare the effects of three dosages frequently employed in clinical trials (600, 1200 and 1800 pulses) on TEP and TMS-related brain oscillations, using single-pulse TMS, LICI and SICI. Based on previous studies, we hypothesized

that iTBS will increase cortical activity, reflected by increased amplitude of TEP components P200 (Chung, Rogasch, et al., 2018) and N100 (Chung, Lewis, et al., 2017; Chung, Rogasch, et al., 2018, 2017). Second, we hypothesized that iTBS will increase the power of cortical theta band oscillations following single-pulse and LICI (Chung, Lewis, et al., 2017). Finally, based on motor cortex data (Gamboa et al., 2010), we hypothesized that 600 pulses will be more effective in modifying cortical activation measures while 1,200 and 1,800 pulses may result in reduced modifications, or even reversed the effects.

2. Materials and methods

2.1 Participants

A total of 14 right-handed healthy volunteers participated in the study (7 females, cohort average: 25.7 ± 5.3 years old) after being recruited through advertisements posted in universities and published on social networks (see inclusion and exclusion criteria in Supplementary material). All participants provided written informed consent and the study has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association.

2.2 Procedure

In this crossover randomized study design, each participant underwent 3 different dosages of iTBS (600, 1200 and 1800 pulses) during 3 different sessions separated by at least 7 days (Figure 8). The session order was randomized and counterbalanced across participants. TMS-EEG measures corresponded to EEG recordings during (a) single-pulse TMS (b) SICI and (c) LICI.

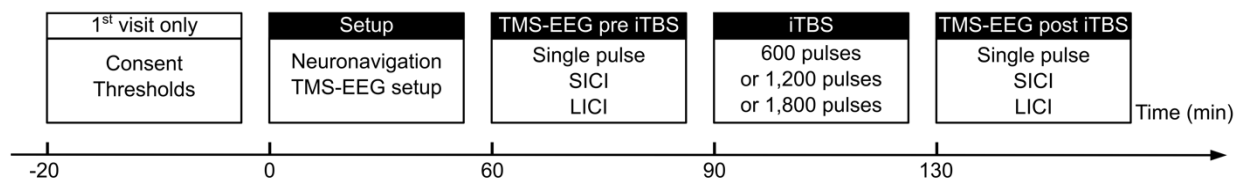


Figure 8. – Experimental design and timeline

Legend : Each of the 3 sessions included the same phases: (1) a neuronavigation and EEG setup phase, (2) a TMS-EEG pre iTBS phase, (3) an iTBS phase, and (4) a TMS-EEG post-iTBS phase. The TMS-EEG phases included 3 blocks of measurements (80 pulses per block): Single pulse, SICI and

LICI. The order of these measurements was randomized and counterbalanced across participants but kept constant for the 3 sessions for each participant. In the iTBS phase, participants received either 600, 1200 and 1800 pulses of iTBS on three separate visits. The first visit included an additional phase to complete the consent form and to determine stimulation thresholds in order to identify the intensities of stimulation for TMS-EEG and iTBS, which were kept constant for the three visits.

2.3 TMS

Monophasic TMS pulses were delivered using a 70 mm figure-of-eight coil and a Deymed DuoMag system (Rogue Resolutions, UK). This system was used for threshold determination at the motor cortex (see Supplementary material) and TMS-EEG measurements over the DLPFC. During stimulation, the coil was held tangentially to the scalp with the handle pointing away from the midline at 45°.

Using neuronavigation, the left DLPFC was defined by the MNI coordinates -45, 45, 35, corresponding to the area between BA9 and BA46 (Fitzgerald, Maller, Hoy, Thomson, & Daskalakis, 2009). Single-pulse TMS was delivered using an intensity corresponding to an averaged MEP amplitude of 1 mV. For SICI, a conditioning stimulus (CS) at 80% of the RMT was paired with a test stimulus (TS) of 1 mV intensity, at an inter-stimulus interval (ISI) of 2 ms. For LICI, both the CS and TS were applied at a 1 mV intensity, using an ISI of 100 ms. For all three dosages, 80 pulses were applied to the left DLPFC at a varying interval ranging from 4 to 7 seconds. As the paired-pulse TMS device was briefly unavailable during part of data acquisition, SICI and LICI was only conducted in 11 participants.

iTBS was applied to the left DLPFC using a Magstim Super Rapid2 system (Magstim Company Ltd., U.K.). 50Hz pulse triplets bursts were delivered at 5Hz for 2s with 10s interval (Huang et al., 2005). iTBS was applied at an intensity of 80% of AMT, for a total of 190s (dosage 1600 pulses), 380s (dosage 2, 1200 pulses) or 570s (dosage 3, 1800 pulses).

2.4 EEG recordings and data preprocessing

EEG signals were recorded with a 64-channel TMS-compatible EEG cap (EasyCap, BrainVision, GmbH) and a TMS-compatible amplifier (BrainAmp DC, BrainVision, GmbH) using an acquisition rate of 5,000 Hz. Electrode impedance was kept below 5 k Ω . Electrodes were referenced online to CPz and grounded to the nasion electrode. To minimize the effects of the TMS auditory click, white noise was delivered through earphones during EEG recordings.

TMS-EEG data preprocessing was performed using customized scripts in MATLAB (R2019a, The Mathworks, USA), the open source toolbox EEGLAB (Delorme & Makeig, 2004) and Fieldtrip (Oostenveld, Fries, Maris, & Schoffelen, 2011). TMS-EEG preprocessing included epoching, baseline correction and two rounds of independent component analysis (ICA) applied using the EEGLAB *runica* algorithm. After removing the TMS high amplitude artifact in the first round of ICA, 1–58 Hz bandpass and 58–62 Hz notch filters were applied. Removed channels were interpolated by spherical spline, and data were re-referenced to the average of all scalp electrodes. Finally, a second baseline correction was applied. See Supplementary material for more details.

2.5 TEP

TEP amplitudes were compared pre and post-iTBS within the standard peak latency windows: P30 (20–35 ms), N45 (40–50 ms), P60 (55–65 ms), N100 (85–125 ms) and P200 (170–220 ms). These time windows were defined based on the grand average waveform obtained from all dosages, as well as on previous literature (Tremblay et al., 2019). All statistical analyses were conducted on a region of interest (ROI) including 5 electrodes surrounding the stimulation target (AF3, F1, F3, FC1, FC3). F5 and FC5, which were situated beneath the coil, were noisy and therefore excluded from the ROI analysis. For paired pulse TEPs, the same ROI and latency windows were used. A ratio of the paired-corrected test pulse signal on the single-pulse signal was computed, using a previously established methodology (Rogasch, Daskalakis, & Fitzgerald, 2015) (see Supplementary material).

2.6 Event related spectral perturbation (ERSP)

All analyses of TMS-related oscillations were conducted on the same ROI. The standard frequency bands (Chung, Lewis, et al., 2017) were investigated: theta (4–7Hz), alpha (8–12Hz), beta (13–29Hz) and gamma (30–45Hz), using the following time windows: theta (20–250ms), alpha (20–150ms), beta (20–150ms) and gamma (20–100ms).

The event related spectral perturbation (ERSP) was obtained by decomposing the TEP signal into a time-frequency domain by using the EEGLAB implementation of Morlet wavelet function (starting at 2 cycles for 3Hz and linearly increasing cycle number at steps of 0.2 cycle per frequency – ending at 50Hz) for each trial and electrode of interest. Finally, the power matrix was normalized to baseline (-1000 to -4ms prior to the TMS pulse). The effect of paired-pulse on ERSPs was examined using a ratio of the paired-corrected time-frequency matrix on the single-pulse data (Rogasch et al., 2015) (see Supplementary material).

2.7 Statistics

To determine sample size, power analyses were computed using G*Power Version 3.1.9.4 based on the effect size of previous iTBS/TMS-EEG studies employing standard iTBS dosage over the DLPFC ($\alpha=.05$; Cohen's $d=1.20$) (Chung, Rogasch, et al., 2017; Chung, Sullivan, et al., 2018). All statistical analyses were performed using the open-source R software Version 3.6.1 (R core Team, Vienna, Austria) and the R Studio package lme4 (Bates, Mächler, Bolker, & Walker, 2015).

For single-pulse data, a linear mixed model (LMM) was conducted for each TEP peak of interest (P30, N45, P60, N100 and P180) with dosage (600, 1200, 1800 pulses) and time-point (pre-post) as within-subject factors. For ERSPs, a LMM was conducted for each frequency band of interest (theta, alpha, beta, gamma) with dosage (600, 1200, 1800 pulses) and time-point (pre-post) as within-subject factors.

For paired-pulse data, to first determine the impact of paired-pulse TMS on cortical activations, a series of paired t-tests with Bonferroni correction was performed to compare single-pulse and paired-corrected amplitudes, for each TEP component of interest and frequency band of interest.

LMM were then performed on the paired-pulse ratios, with dosage (600, 1200, 1800 pulses) and time-point (pre-post), as within subject factors, for both TEPs and ERSPs.

For all LMM, significance was set as $\alpha=.05$ and Tukey's post-hoc tests were conducted to explore significant interactions or main effects of dosage.

3. Results

For single-pulse, SICI and LICI, means and standard deviations from the three iTBS conditions pre/post-iTBS are presented in Supplementary material (Table 4 and 5). Detailed results for the non-significant interactions between dosage and time-point are available in Supplementary material (Table 6 and 7), as well as significant main effects of dosage.

3.1 TEPs

3.1.1 Single- pulse

No significant interaction between dosage and time-point was found for all components (all $p>0.01$). An averaged waveform of all three conditions is shown in Figure 9A. A main effect of time-point was found for components P30 ($F_{1,65}=10.85, p=0.002, d=0.608$), N45 ($F_{1,65}=8.90, p=0.004, d=0.526$), P60 ($F_{1,65}=9.37, p=0.003, d=0.485$), and P200 ($F_{1,65}=11.46, p=0.001, d=0.541$) (Figure 10). All positive components showed a reduction of their amplitudes post-iTBS, whereas the N45 amplitude was increased (i.e. more negative) (Figure 10).

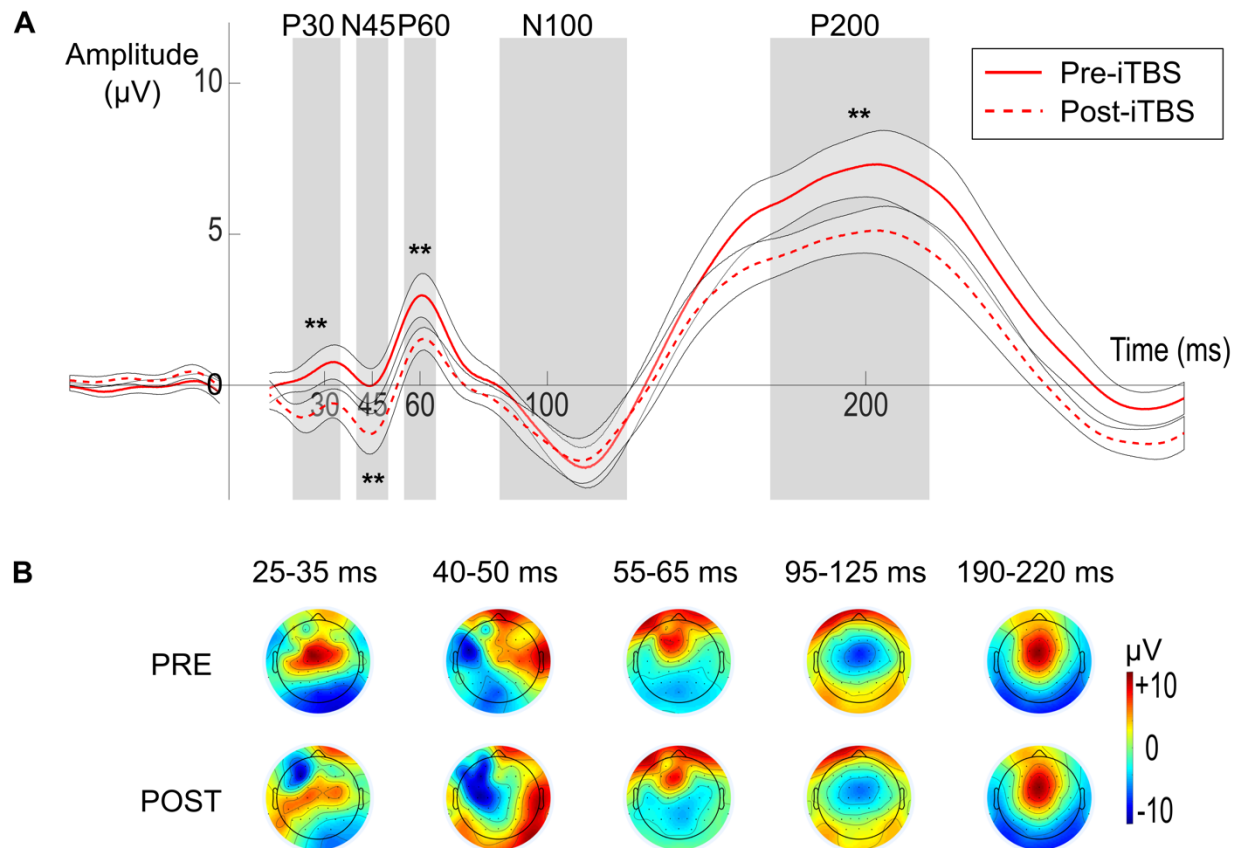


Figure 9. – Averaged Single pulse TEP waveform from the three iTBS conditions.

Legend : Averaged single pulse TEP waveform from the three iTBS dosages. (A) The top panel displays the grand average waveform pre iTBS (continuous line) and post iTBS (dotted line). Shaded area around the curves correspond to the standard error of the mean. Grey shaded areas correspond to the time window of each peak of interest. Significant modulations of TEP amplitude post iTBS are obtained for components P30, N45, P60 and P200. (B) The bottom panel shows topographical plots of voltage scalp distribution, for each time window of interest. P30-N45-P60 components activity is localised in the left prefrontal region, while N100 and P200 shows fronto-central activity. ** $p < .001$

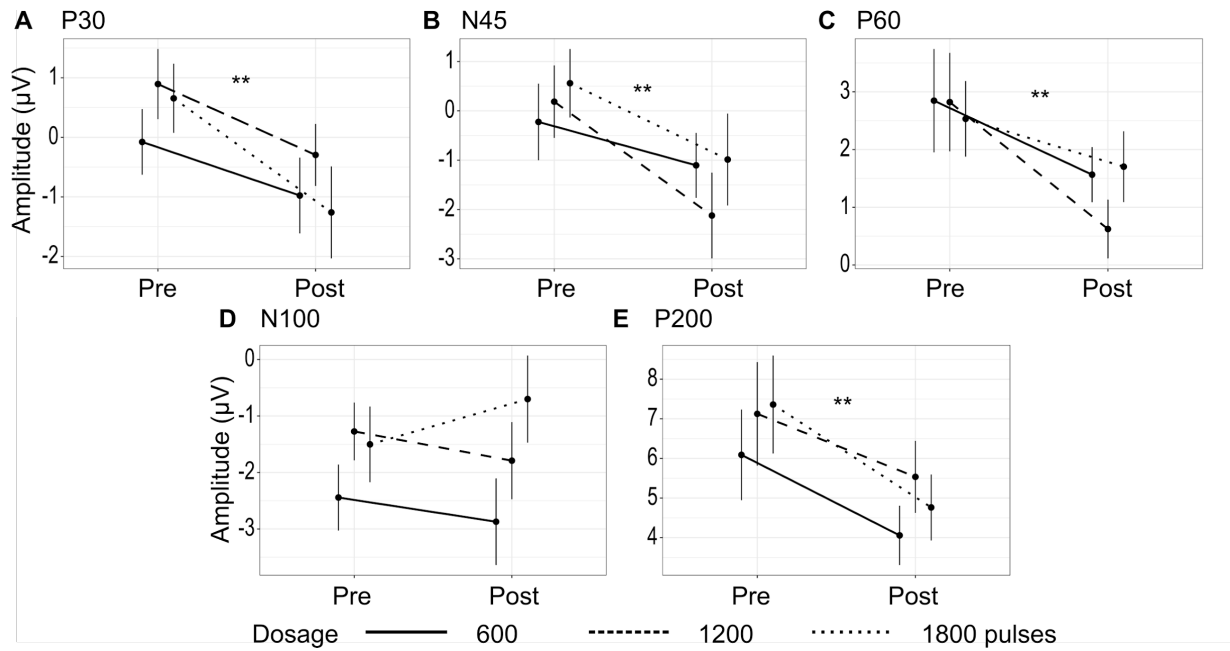


Figure 10. — Single pulse TEPs amplitudes pre and post-iTBS.

Legend : Single pulse TEPs amplitudes pre and post iTBS. Data were obtained from ROI (AF3, F1, F3, FC1, F3) for each peaks of interest (A) P30, (B) N45, (C) P60, (D) N100 and (E) P200 and among 3 dosages (600, 1200 and 1800 pulses). iTBS reduced the amplitude of the P30, N45, P60 and P200 components. Error bars correspond to the standard error of the mean. ** $p < .001$

3.1.2 SICI

At baseline, SICI suppressed the amplitude of P30 ($t(32)=2.79, p=0.009, d=0.486$), P60 ($t(32)=3.85, p<0.001, d=0.671$) and P200 ($t(32)=7.21, p<0.0001, d=1.255$). For SICI ratios, no significant interaction between dosage and time-point was found for all components of interest (all $p>0.01$). A main effect of time-point was obtained for P30 ($F_{1,50}=9.31, p=0.004, d=0.711$), N45 ($t_{1,50}=6.68, p=0.013, d=-0.462$) and P200 ($F_{1,50}=9.45, p=0.003, d=0.534$). Specifically, iTBS decreased the ratio of P30, P60 and P200, and increased the N45 ratio (Figure 11A-12).

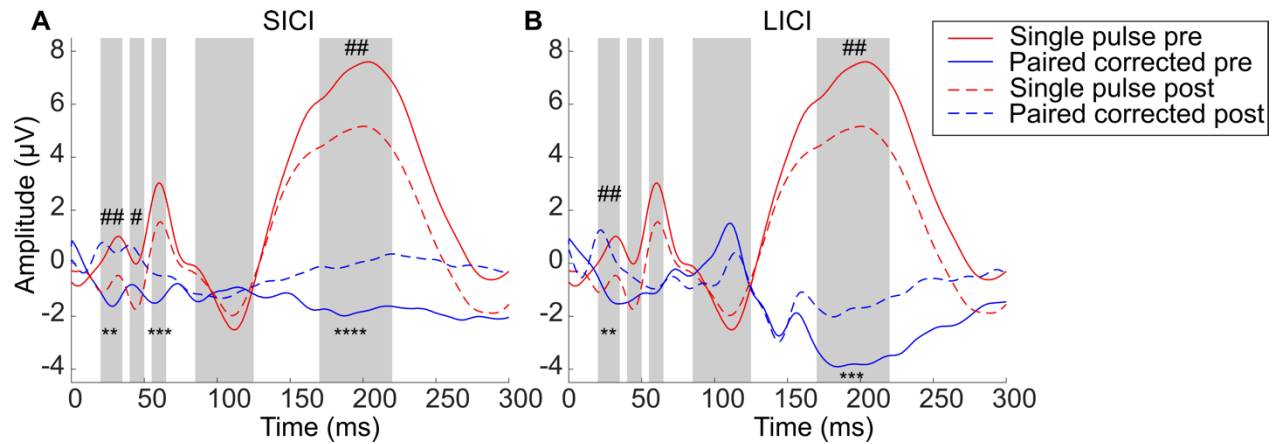


Figure 11. — Single pulse and Paired pulse TEPs waveform from the three iTBS conditions.

Legend : (A) The left panel shows SICI data. (B) The right panel shows LICI data. The red waveform corresponds to single pulse data, while the blue one corresponds to corrected paired-pulse data. The continuous line shows the averaged waveform pre iTBS and the dotted one shows it post-iTBS. The grey shaded areas correspond to the time windows for each peak of interest. At baseline (see bottom of figure), paired pulse TMS induced a significant suppression of TEP amplitudes for components P30, P60 and P200 (SICI and LICI), and for component N100 (LICI). Significant modulations of SICI ratios post iTBS are for obtained for components P30, N45, and P60, while a trend is obtained for P60. Significant modulations of LICI ratios post iTBS are for obtained for components P30 and P200. Results of paired t-tests: ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$, # main effect of time-point for linear mixed model $p < 0.05$, ## main effect of time-point for linear mixed model $p < 0.01$, + trend for a main effect of time-point, $p = 0.09$

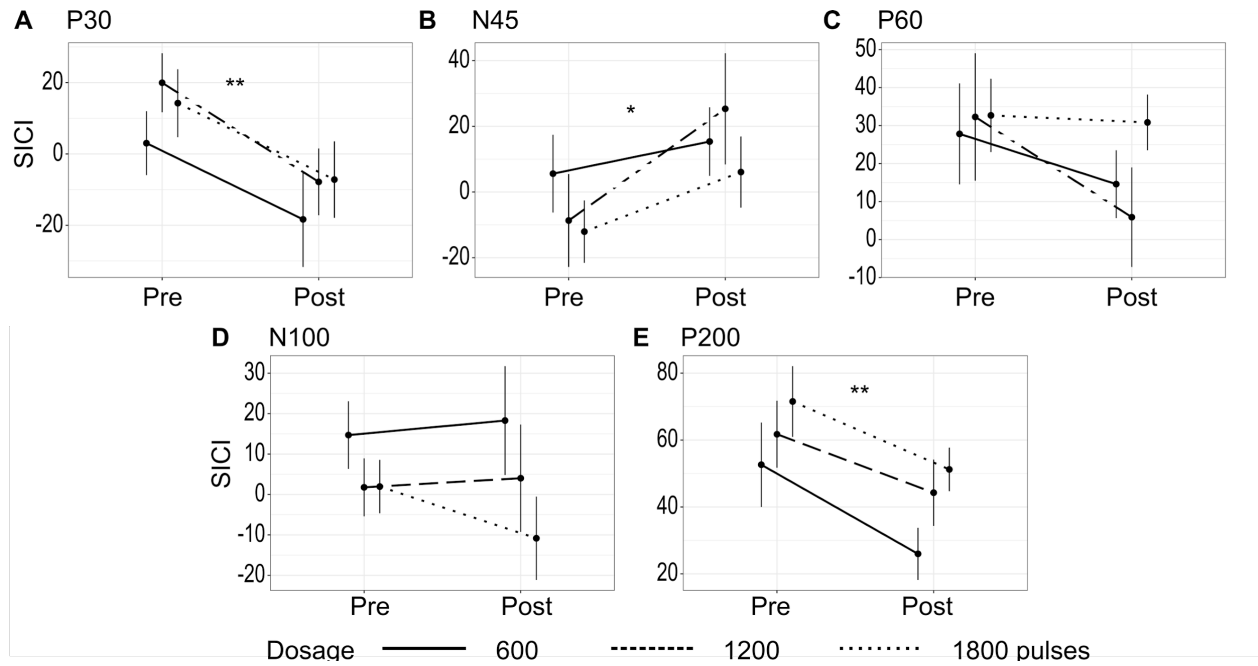


Figure 12. – SICI TEPs ratios pre and post-iTBS.

Legend : Data were obtained from ROI (AF3, F1, F3, FC1, F3) for each peaks of interest (A) P30, (B) N45, (C) P60, (D) N100 and (E) P200 and among 3 dosages (600, 1200 and 1800 pulses). Significant effects of time-point are found for P30, N45 and P200 component and P60 shows a trend for a main effect of time-point. + $p = 0.09$, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

3.1.3 LICl

At baseline, LICl suppressed the amplitude of P60 ($t(32)=3.59, p=0.001, d=0.6247$) and P200 ($t(32)=7.25, p<0.0001, d=1.262$). Results showed no interaction between dosage and time-point (all $p>0.01$). Consistent with SICI data, a main effect of time-point was found for the P30 ($F_{1,50}=7.66, p=0.008, d=0.593$) and P200 ($F_{1,50}=8.02, p=0.007, d=0.463$) components, whereby a decrease of the LICl ratio was observed (Figure 11B and 13).

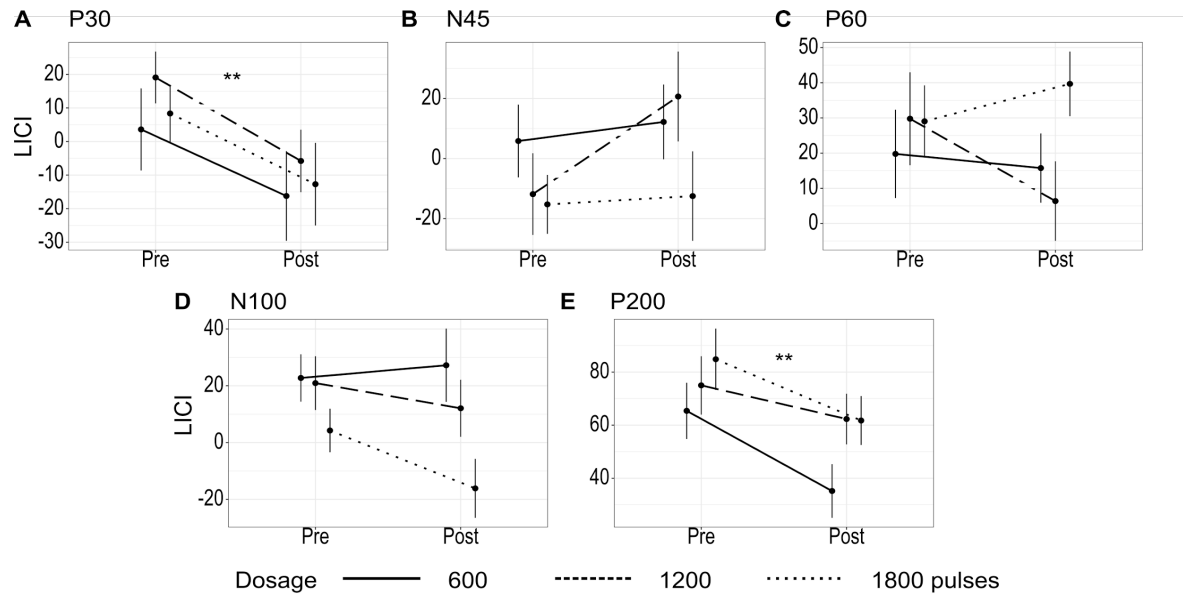


Figure 13. – LICI TEPs ratios pre and post-iTBS.

Legend : Data were obtained from ROI (AF3, F1, F3, FC1, F3) for each peaks of interest (A) P30, (B) N45, (C) P60, (D) N100 and (E) P200 and for 3 dosages (600, 1200 and 1800 pulses). Significant effects of time-point are found for P30 and P200 component. ** $p < 0.01$.

3.2 ERSP

3.2.1 Single-pulse

Consistent with TEP results, no significant interaction between dosage and time-point was found for all frequency bands of interest (all $p > 0.0125$). The average ERSP of all three conditions is presented in Figure 14 A main effect of time-point was found for the theta band ($F_{1,65}=9.91, p=0.002, d=0.562$), whereby the power of the ERSP is reduced post-iTBS (Figure 15).

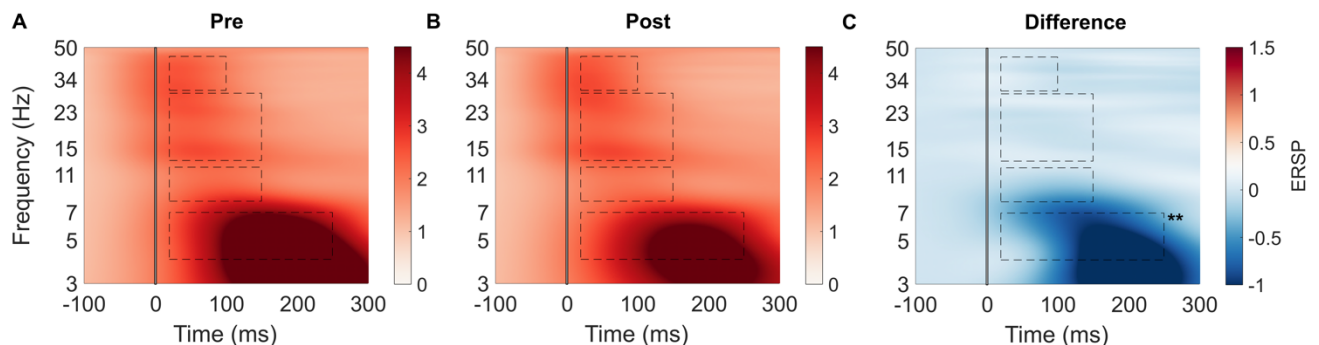


Figure 14. – Averaged single pulse ERSP from the three iTBS conditions.

Legend : (A) The left panel represents ERSP pre-iTBS. (B) The middle panel shows ERSP post-iTBS. (C) The left panel represents the difference in post versus pre iTBS (post-pre). The line set at time 0 correspond to the TMS pulse. Each dotted block corresponds to the frequency bands of interest and their specific time window, either theta (4–7Hz), alpha (8–12 Hz), beta (13–29 Hz) and gamma (30–45 Hz). A significant effect of time was obtained for theta band and a trend for a main effect of time-point was found for alpha. ** $p < 0.01$. + $p \leq 0.09$.

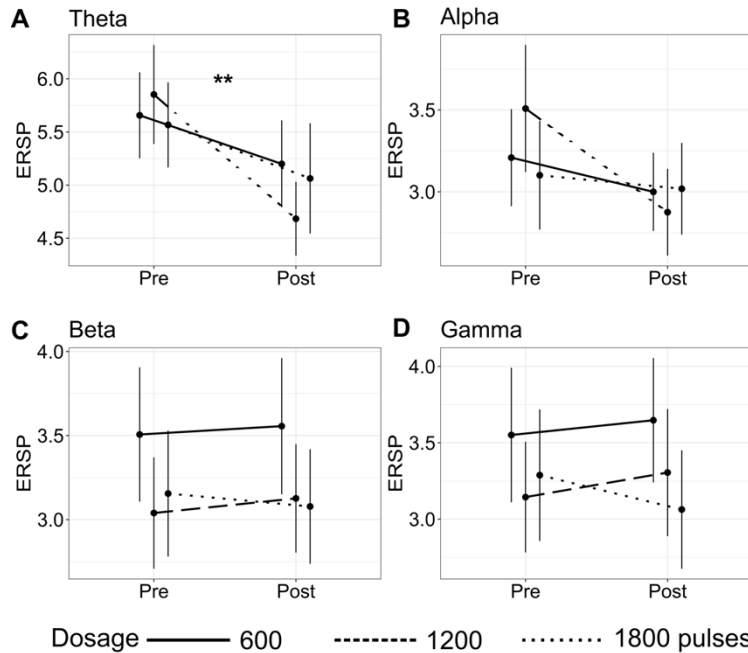


Figure 15. – Single pulse ERSP amplitudes pre and post-iTBS.

Légend : Data were obtained from ROI (AF3, F1, F3, FC1, F3) for each peaks of interest (A) theta, (B) alpha, (C) beta and (D) gamma and among 3 conditions (600, 1200 and 1800 pulses). A significant effect of time-point is found for the theta band, while a trend is obtained for the alpha band. ** $p < 0.01$, + $p \leq 0.09$.

3.2.2 SICI

At baseline, SICI showed a significant suppression of the power of paired-corrected ERSP in all frequency bands (all $p < 0.0001$, Figure 16A). The linear mixed model revealed no significant interaction between dosage and time-point, no main effect of dosage and no main effect of time-point for ERSP ratios of all frequency bands (all $p > 0.0125$; Supplementary Figure 18A and Table 7). The average paired-corrected ERSP of all three dosages is shown on Figure 16A.

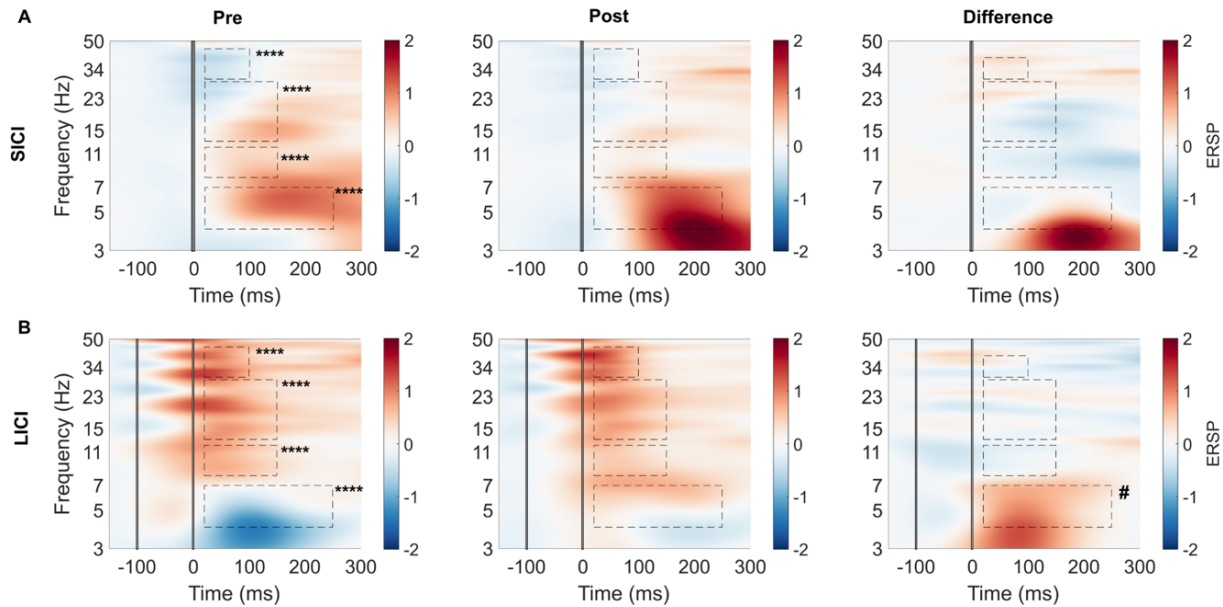


Figure 16. – Averaged paired-corrected ERSP from the three iTBS conditions.

Legend : (A) The top panel shows SICI and the black lines set at time -2 and 0 represents the TMS pulses. (B) The bottom panel represents LICI and the black vertical lines set at time -100 and 0 represents the TMS pulses. For both panels, pre and post iTBS are presented. Each dotted block corresponds to the frequency bands of interest and their specific time window, either theta, alpha, beta and gamma. At baseline, t-tests revealed significant differences between single pulse and paired-pulse data for all frequency bands. Linear mixed model showed a main effect of time-point for LICI of theta. **** $p < 0.0001$; # $p < 0.05$.

3.2.3 LICl

At baseline, a suppression of the power of the paired-corrected ERSP in all frequency bands was found (all $p < 0.0001$, Figure 16B). No significant interaction between dosage and time-point, or main effect of time-point was found (all $p > 0.0125$, Supplementary Figure 18B and Table 7). A main effect of time-point was found for the theta band ($F_{1,50} = 5.57, p = 0.022, d = 0.451$), suggesting a reduction of the LICl-related inhibition of the theta band (see Supplementary Figure 20A). No main effect of time-point was obtained for the other frequency bands. The average paired-corrected ERSP of all three dosages is shown on Figure 16B.

4. Discussion

In recent studies, the standard dosage of iTBS has been progressively increased. However, the effects of these alternative protocols on DLPFC activity have never been investigated. This study aimed to systematically compare the effect of the standard iTBS dosage on prefrontal activity in neurotypical participants, with two alternative dosing protocols (1200, 1800 pulses). Although significant changes in DLPFC activity were observed following iTBS, they were not dependent on stimulation dosage. Specifically, regardless of dosage, iTBS resulted in (1) a modulation of the amplitude of the majority of TEP components (P30, N45, P60, P200); surprisingly a decrease was observed, (2) a reduction SICI- and LICl-induced inhibition on TEP amplitudes (P30, P200), and (3) a decrease in the power of TMS-induced theta oscillations. It suggests that doubling or tripling the number of iTBS pulses does not result in stronger potentiation of brain activity in neurotypical individuals.

4.1 Effect of iTBS dosage

In the current study, increasing iTBS dosage was not associated with an increase in cortical activity changes. Contrary to a previous motor cortex study, we did not observe a reversal of the induced effect on cortical activity when the dosage was increased from 600 to 1200 pulses (Gamboa et al., 2010). Thereby, the mechanisms underlying iTBS may be different between the motor and prefrontal cortices. Despite these discrepancies, data point in the same direction: the effects of iTBS duration do not appear to be linear, i.e. not proportional to iTBS dosage. Previous studies have hypothesized that homeostatic plasticity processes could underlie this absence of linearity

(Gamboa et al., 2011, 2010; Nettekoven et al., 2014). As previously suggested, the similar neural effects induced by the three iTBS dosages could be related to reaching a plateau in the induction of plasticity-like effects (Gamboa et al., 2011, 2010; Nettekoven et al., 2014).

This non-linearity has been found for other iTBS parameters. For instance, in the motor and prefrontal cortices, when a 600-pulse block was compared with two blocks of iTBS, no difference was observed in the modulation of MEPs (Netekoven et al., 2014) and TEPs (Chung, Sullivan, et al., 2018). However, a significant increase in the modulation of MEPs was found after 3 blocks (i.e. 1800 pulses in total), suggesting that iTBS effects could vary depending on the number of blocks applied in motor areas (Netekoven et al., 2014). Further, the relationship between iTBS intensity and cortical activity in the DLPFC was found to be represented by an inverted U-curve, whereby an intensity of 75% RMT (similar to 90% AMT) was associated with cortical activity changes, compared to 50% and 100% RMT (Chung, Rogasch, et al., 2017). Notably, a growing number of clinical studies are using 1800 pulses block treatments (Cole et al., 2020; Li et al., 2020) and higher intensity of stimulation such as 120% RMT (N. Bakker et al., 2015; Blumberger et al., 2018; Lisanby et al., 2009). The physiological and clinical impact of these high-dosage and high-intensity paradigms on cortical activity remains to be investigated.

It is important to note that the results of the present study cannot be directly translated to clinical settings as the modulatory effect of iTBS on brain activity may differ in individuals with MDD. For example, 600 pulses may be insufficient to reach a plateau in the induction of plasticity-like mechanisms, as hypothesized above. The therapeutic response may also originate from the modulation of remote regions connected to the DLPFC, such as the subgenual anterior cingulate cortex (Hadas et al., 2019). Nevertheless, no clinical study has compared the effect of different durations of iTBS on the therapeutic response in depression. Between-studies comparisons are complex, given their heterogeneity (e.g. sample, parameters, criteria for response/remission). However, thus far, similar response rates have been reported in recent trials applying iTBS with 600 (Blumberger et al., 2018) or 1800 pulses (Li et al., 2020). Intensive protocols consisting of multiple iTBS blocks of up to 18,000 pulses per day show particularly high response rates in small samples (~80–90%) (Cole et al., 2020; Williams et al., 2018), emphasizing the importance of investigating the effect of several blocks of iTBS on prefrontal activity.

4.2 iTBS effects on TEPs

4.2.1 Single-pulse

Our result show that regardless of the iTBS dosage, a decreased amplitude of P30, P60 and P200 components was found. The decreased P30 amplitude post-iTBS is in line with a recent clinical study that reported a reduction of P30 amplitude following left DLPFC rTMS treatment (4-weeks, 10Hz) in MDD patients (Eshel et al., 2020). Of note, the P30 modulation correlated with the therapeutic response (Eshel et al., 2020). While there is currently no consensus regarding its exact mechanism of action, studies suggest that the P30 deflection may be an index of cortical excitability levels (Julkunen et al., 2013; Premoli et al., 2019; Vernet et al., 2013).

The P60 component is also suggested to be associated with levels of cortical excitability (Ferreri et al., 2016; Voineskos et al., 2018). Although previous iTBS studies showed a modulation of the P60 in the DLPFC, the direction of the effect is inconsistent, with studies showing either a decreased (Chung, Lewis, et al., 2017; Chung, Rogasch, et al., 2017) or increased (Chung, Sullivan, et al., 2018) amplitude. Similarly, studies using iTBS have reported modulations of P200 amplitude (Casula et al., 2016; Chung, Lewis, et al., 2017; Chung, Rogasch, et al., 2018; Chung, Sullivan, et al., 2018), with discrepancies in the direction of the effect. In the DLPFC, while it was initially shown that P200 amplitude was increased by iTBS (Chung, Rogasch, et al., 2017; Chung, Sullivan, et al., 2018), a later study using an individualized frequency of iTBS found a decrease (Chung, Sullivan, et al., 2018). The mechanism underlying P200 appears to be similar to that of P30 and P60, i.e. an index of cortical excitability (Julkunen et al., 2013; Premoli, Biondi, Carlesso, Rivolta, & Richardson, 2017). Therefore, in line with these studies, the decreased amplitudes of components P30, P60 and P200 post-iTBS may indicate a reduction in cortical excitability levels.

Our results showed increased N45 amplitude following all three dosages, while the N100 amplitude remained unchanged. Motor cortex studies suggest that the N45 component possibly reflects inhibitory mechanisms (Tremblay et al., 2019), more specifically the activity of GABA-A receptors (Farzan et al., 2016; Premoli, Rivolta, et al., 2014; Tremblay et al., 2019). In prefrontal regions, a clinical study reported that N45 amplitude, found to be abnormally high compared to controls, could predict the depressive state of individuals with MDD (Voineskos et al., 2018).

Future clinical studies are necessary to determine whether the modulation of N45 by iTBS plays a role in the reduction of depressive symptoms following treatment.

N100 has also been identified as a potential index of cortical inhibition (Bonnard, Spieser, Meziane, De Graaf, & Pailhous, 2009; Premoli, Castellanos, et al., 2014; Rogasch et al., 2015; Rogasch & Fitzgerald, 2013), and potentially GABA-B receptor activity (Fitzgerald et al., 2009). In the present study, N100 was unchanged by iTBS. Although these results are consistent with a recent study (Chung, Sullivan, et al., 2018) they contradict other studies that found significant amplitude changes (Chung, Lewis, et al., 2017; Chung, Rogasch, et al., 2018, 2017). The absence of N100 modulation could be explained by confounding auditory and sensory potentials (Conde et al., 2019; Gordon, Desideri, Belardinelli, Zrenner, & Ziemann, 2018), despite the use of a white noise and piece of foam under the coil (ter Braack et al., 2015). The addition of a sham TMS-EEG condition, either by using a sham coil or by stimulating a non-cortical region such as a shoulder (Biabani, Fornito, Mutanen, Morrow, & Rogasch, 2019), would help future studies in controlling for such artefacts (Belardinelli et al., 2019). In addition, inter-session variations could underlie this finding, as N100 amplitudes were less consistent than the other components, as highlighted by the main effects of dosage in statistical analyzes.

4.2.2 Paired-pulse

For SICI, at baseline our results showed a significant reduction in the amplitude of P30, P60 and P200, compared to single-pulse stimulation. Thus, the results are consistent with previous studies (Cash et al., 2017; Noda et al., 2017; Opie, Rogasch, Goldsworthy, Ridding, & Semmler, 2017; Premoli, Rivolta, et al., 2014; Rogasch, Daskalakis, et al., 2013) and the hypothesis that SICI reflects inhibition of cortical activity (Rossini et al., 2015; Ziemann & Siebner, 2015). Following iTBS, the inhibitory effect of SICI on P30 and P200 was reduced, while the inhibitory effect of SICI on N45 was increased. To date, no study has quantified the effect of iTBS on SICI via TMS-EEG. A pharmacological study carried out in the motor cortex suggested a modulation of SICI of N100 following the administration of benzodiazepines (Premoli et al., 2018).

Pre iTBS, LICI decreased the amplitude of P60 and P200, compared to single-pulse, as previously reported (Noda et al., 2017; Opie, Foo, Killington, Ridding, & Semmler, 2019; Opie et al., 2017;

Premoli, Castellanos, et al., 2014; Premoli et al., 2018; Rogasch et al., 2015). As for SICl, our data show a decrease in the ratio of LICl of P30 and P200 following iTBS. To date, only one study has quantified LICl following iTBS on the left DLPFC and has shown no change in the ratios of N45, P60, N100 and P200 (Chung, Lewis, et al., 2017). A motor cortex pharmacological study suggested that LICl of P200 is sensitive to the administration of a GABA agonist, such as Baclofen and Diazepam (Premoli, Rivolta, et al., 2014), suggesting that LICl of P200 may be a potential marker of excitation-inhibition balance. Thus, consistent with SICl, the decrease of LICl is possibly reflecting a modulation of inhibitory activity in the DLPFC.

4.2.3 Potential mechanism

Single-pulse data point towards a potential reduction of cortical activity following prefrontal iTBS, while paired-pulse data suggest a decrease of cortical inhibition. Altogether, our findings indicate that iTBS may decrease DLPFC activity via a modulation of the balance between excitation and inhibition, which is in line with a recent magnetic resonance spectroscopy study (Iwabuchi et al., 2017). Our findings differ from motor cortex studies that typically show a reduction of cortical excitability, i.e. MEP amplitude, post-iTBS. This discrepancy might indicate differential underlying mechanisms. Only two TMS-EEG studies assessed the effect of iTBS on TEPs, and showed increased P30 and N100 amplitudes, which differs from our results (Gedankien, Fried, Pascual-Leone, & Shafi, 2017; Harrington & Hammond-Tooke, 2015). Studies comparing motor cortex and DLPFC iTBS with TMS-EEG will allow to better understand shared or differential mechanisms of action.

4.3 iTBS effects on ERSP

None of the three iTBS conditions was superior in modulating the power of ERSP. However, a decrease of the theta band ERSP following iTBS was found for single-pulse and LICl, corroborating results from previous studies (Chung, Lewis, et al., 2017; Chung, Sullivan, et al., 2018). Modulations of the prefrontal theta band post-iTBS have also been previously found with resting EEG (Woźniak-Kwaśniewska, Szekely, Aussedat, Bougerol, & David, 2014). In addition, a case study on iTBS as a treatment for MDD reported a decrease of theta and alpha power following a 4-week treatment (Pellicciari et al., 2017). These results therefore suggest that the theta band is

potentially sensitive to the effects of iTBS at the prefrontal level. A potential mechanism is an entrainment effect of iTBS on prefrontal theta oscillations, related to the blocks of burst pulses applied at a theta frequency of 5Hz (Albouy, Weiss, Baillet, & Zatorre, 2017; Zmeykina, Mittner, Paulus, & Turi, 2020) .

The neural mechanisms underlying theta waves have been associated with the interaction between the excitatory activity of pyramidal neurons and GABAergic inhibitory activity (Bakker et al., 2012; Barker-Haliski, Vanegas, Mau, Underwood, & White, 2016; Buzsaki, 2002; Xing et al., 2020). In psychiatric disorders such as MDD and schizophrenia, a reduction in theta oscillations has been associated with impaired cortical inhibition and frontal hypoactivation (Angrilli et al., 2009; Olbrich & Arns, 2013; Ren et al., 2020; Spironelli, Angrilli, Calogero, & Stegagno, 2011). Resting frontal theta oscillations have also been shown to be a potential marker of response to rTMS treatment of MDD (Arns et al., 2015; Li et al., 2014). Investigation of theta waves with TMS-EEG following treatment of iTBS in individuals suffering from MDD will shed light on their potential implication in the therapeutic response.

4.4 Limitations

The current findings should be interpreted in the context of a few limitations. A sham iTBS condition was not included, since the effectiveness of iTBS has already been shown in comparison with sham (Berlim et al., 2017; Chung, Rogasch, et al., 2015). Although this would have provided some additional confirmation of the active effect of iTBS, the fact that we replicated the same results on three separate experimental sessions makes it unlikely to be due to non-specific effects. In addition, the small sample size could impact the generalization of our results, highlighting the need to replicate findings in a separate larger cohort.

5. Conclusion

The increase in the dosage of stimulation does not seem to be associated with stronger effects on cortical activity. This non-linearity may be linked to mechanisms of homeostatic plasticity, leading to a plateau in the induction of changes in cortical activity. Our findings help elucidate the mechanisms of action of DLPFC iTBS, suggesting a potential local change in the excitation-inhibition balance, characterized by decreased excitation and inhibition. Finally, this study underlines the importance of evaluating the effects of iTBS parameters before clinically implanting. To translate these results in clinical practice, future studies are required to assess the effect of iTBS dosage in clinical populations, such as MDD.

Acknowledgements

This work was supported by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) and Canadian Institutes of Health Sciences (CIHR).

Declaration of competing interest

The authors declare no potential conflict of interest.

Supplementary Material

Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria were (a) being a healthy man or woman and (b) aged 18 to 40. Exclusion criteria were (a) lifetime history of psychiatric or neurologic disorder, (b) substance or alcohol abuse/dependence in the past 6 months, (c) pregnancy and/or lactation, (d) presence of a specific contraindication for rTMS, such as history of epileptic seizures or psychotropic medication (Rossi et al., 2020, 2009) or (e) hearing loss.

Threshold determination

To obtain motor thresholds, two self-adhesive electrodes were positioned on the right first-dorsal interosseous muscle (FDI) and a ground electrode was positioned over the wrist. Electromyography (EMG) signal was recorded using the Brainsight EMG Pod system (Rogue Research Inc., Montreal). A Brainsight Stereotactic Neuronavigation System (Rogue Research Inc., Montreal), based on an average brain model of the Montreal Neurological Institute (MNI), was used for consistent coil positioning.

The optimal motor hotspot was defined as the coil position from which TMS produced maximal MEP amplitude. The active and resting motor thresholds (AMT and RMT respectively) were determined for each participant. The AMT was defined as the minimum intensity used to elicit a MEP of at least 200 μ V in 5 out of 10 trials, while the target muscle was contracted at 10% of the maximal contraction, by giving EMG feedback to the participant. The RMT was defined as the minimum intensity used to elicit a MEP of at least 50 μ V in 5 out of 10 trials, while the target muscle was at rest. Finally, the intensity was increased until an average 1 mV peak-to-peak amplitude was obtained over 10 trials. To shorten experimental sessions, avoid participant attrition and match the typical clinical procedure, individual thresholds were determined at session 1 and were kept constant over the three sessions.

TMS-EEG preprocessing

TMS-EEG data preprocessing was performed using customized scripts in MATLAB (R2019a, The Mathworks, USA), the open source toolbox EEGLAB (Delorme & Makeig, 2004) and Fieldtrip (Oostenveld et al., 2011). Data were epoched around the TMS pulse (-2,000 to 2,000 ms) and baseline corrected (baseline range of -500 to -5 ms for single pulse, -500 to -7 for SICl, and -500 to -105 for LICl). Data from -2 to 15 ms were removed and interpolated. Noisy channels and epochs were removed via an automated script (i.e. superior to 2.5σ for channels and epochs non included in the ROI; 3.5σ for channels and epochs of the ROI). Visual inspection of channels and epochs was also performed. An average of 6.82 (± 5.04) channels were excluded for the single-pulse protocol, 5.38 (± 4.74) for the SICl protocol and 2.97 (± 1.67) for the LICl protocol (averages include both mastoid channels that were not gelled). An average of 6.82 (± 5.04) epochs were excluded for the single-pulse protocol, 6.85 (± 4.31) for the SICl protocol and 5.34 (± 4.89) for the LICl protocol. Two rounds of independent component analysis (ICA) were applied on epoched data using the EEGLAB *runica* algorithm. The first ICA round was used to remove TMS-related artifacts (early high amplitude activations) whereas the second ICA was used to remove other artifacts such as eye movements, eye blinks, muscle activation, and other TMS-related artifacts (Rogasch, Daskalakis, et al., 2013; Rogasch et al., 2014). In the first ICA, an average of 1.64 (± 1.49) components were removed for the single-pulse protocol, 1.64 (± 0.91) for the SICl protocol and 1.96 (± 1.73) for the LICl protocol. In the second round of ICA, an average of 5.29 (± 1.59) components were removed for the single-pulse protocol, 3.51 (± 2.22) for the SICl protocol and 4.00 (± 2.78) for the LICl protocol. After removing the TMS high amplitude artifact in the first round of ICA, 1–58 Hz bandpass and 58–62 Hz notch filters were applied (2nd order, zero-phase butterworth filter). Removed channels were interpolated by spherical spline, and data were re-referenced to the average of all scalp electrodes. Finally, a second baseline correction was applied on epochs.

Significant effect of dosage for TEPs

Singlepulse

A main effect of dosage was found for the N100 component ($F_{2,65}=6.20$, $p=0.003$), reflecting a significant difference between the overall N100 amplitudes (averaged pre-post) for 600 versus 1200 pulses ($t(65)=-2.50$, $p=0.040$, $d=-0.33$), and 600 versus 1800 pulses ($t(65)=-3.40$, $p < 0.0001$, $d=-0.07$).

SICI

A main effect of dosage was found for the N100 ($F_{2,50}=4.18$, $p=0.021$) and P200 ($F_{2,50}=3.39$, $p=0.041$) components. For both components, a significant difference in the overall N100 amplitude (average of pre and post) between the 600 and the 1800 dosages (N100: $t(50)=2.85$, $p=0.017$, $d=0.53$; P200: $F_{2,50}=3.39$, $p=0.041$, $d=-0.60$).

LICI

A main effect of dosage was found for the N100 and P200 component (N100: $F_{2,50}=9.49$, $p<0.001$; P200: $F_{2,50}=3.27$, $p=0.046$). For the N100, Tukey's post-hoc tests showed a significant difference in the overall N100 amplitude (average of pre and post) between the 1800 and 600 dosages ($t(50)=4.220$, $p<0.0001$, $d=0.89$), and the 1800 and 1200 dosages ($t(50)=3.060$, $p=0.010$, $d=0.70$). For P200, Tukey's Posthoc tests showed a significant difference between 600 and 1800 pulses ($t(50)=-2.419$, $p=0.050$, $d=-0.59$) for the overall P200 amplitude (average of pre and post) (Figure 13D and Figure 13E).

Significant effect of dosage for ERSP

Singlepulse

A main effect of dosage was found for the beta band ($F_{2,65}=5.34$, $p=0.008$) and Tukey's post-hoc tests shows a significant difference in the overall ERSP power (averaged pre-post) between the 1200 and 600 dosages ($t(65)=2.71$, $p=0.023$, $d=0.46$), and the 1200 and 1800 dosages ($t(65)=2.93$, $p=0.013$, $d=0.50$) (Figure 13C).

SICI

No main effect of dosage was obtained.

LICI

For the alpha band a main effect of dosage was found ($F_{2,50}=3.41$, $p=0.041$) and Tukey's post-hoc tests showed a trend for a difference in the overall ERSP ratio for the alpha band (average pre and post) between the 1200 and 1800 dosages ($t(50)=-2.33$, $p=0.061$, $d=-0.60$) (Figure 20A).

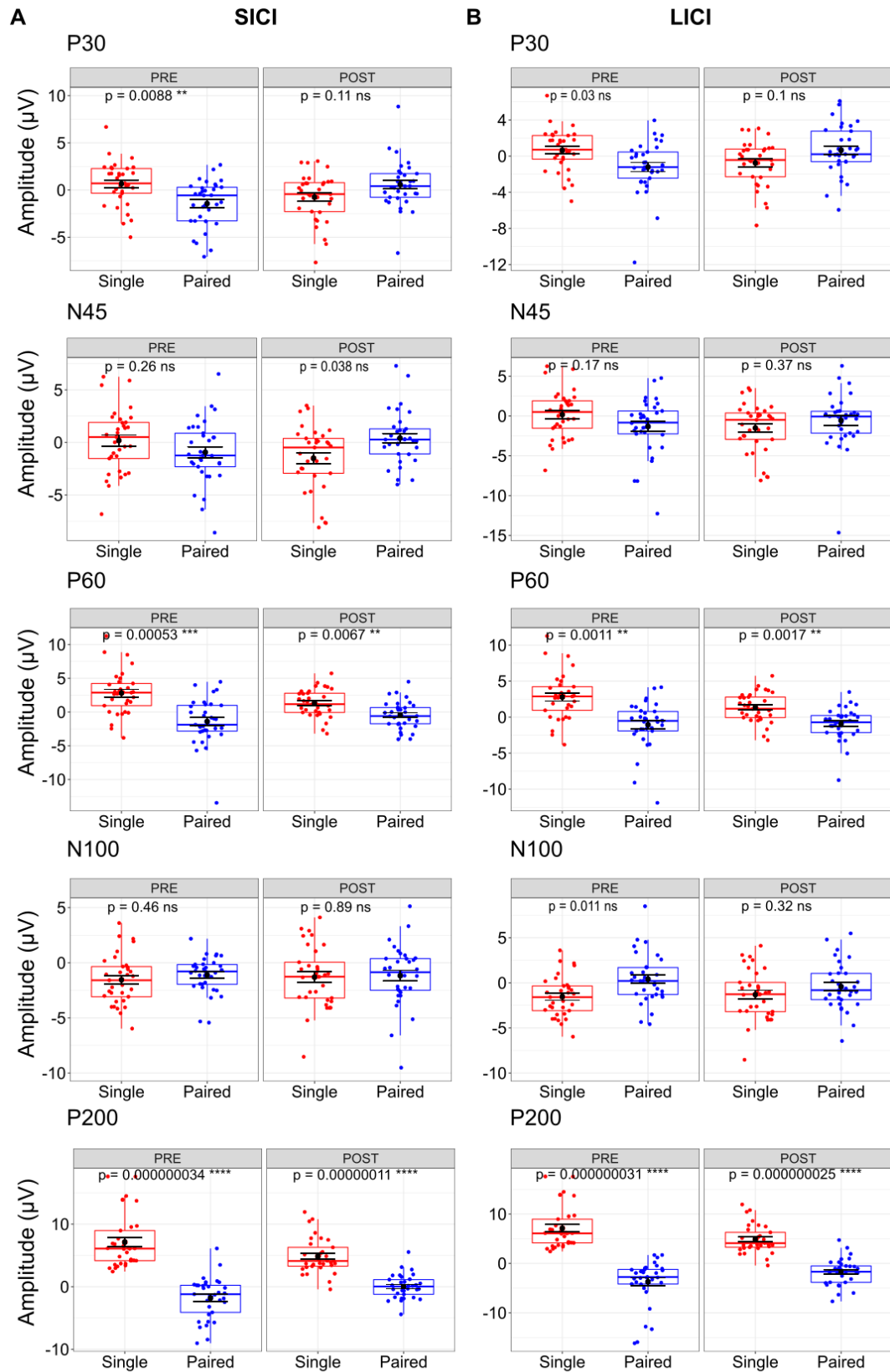


Figure 17. – T-Test comparing TEPs of single and paired pulse values pre and post-iTBS

Legend : T-Test comparing TEPs of single and paired pulse values pre and post-iTBS with Bonferroni correction ($\alpha=0.01$). T-Test bar plots comparing average TEPs from the three iTBS dosages of single-pulse and (A) SICl and (B) LICl corrected values pre and post iTBS. Data were obtained from ROI (AF3, F1, F3, FC1, F3) for each peaks of interest: P30, N45, P60, N100 and P200 and for 3 dosages (600, 1200 and 1800 pulses). Red dots represent single pulse data, while blue ones represent paired-corrected data. From the bottom, the 1st, 2nd and 3rd horizontal blue/red lines of the rectangle represent respectively the 25th percentile (Q1), the median (Q2) and the 75th percentile (Q3). The vertical line behind the rectangle represents the minimum (Q1-1.5*interquartile range) and maximum (Q1+1.5*interquartile range) values in the data; The horizontal black lines inside the rectangle represents the standard deviation of the mean, while the black dot represents the mean. ns=not significant, **p < 0.01, ***p < 0.001, ****p < 0.0001, ****p < 0.00001

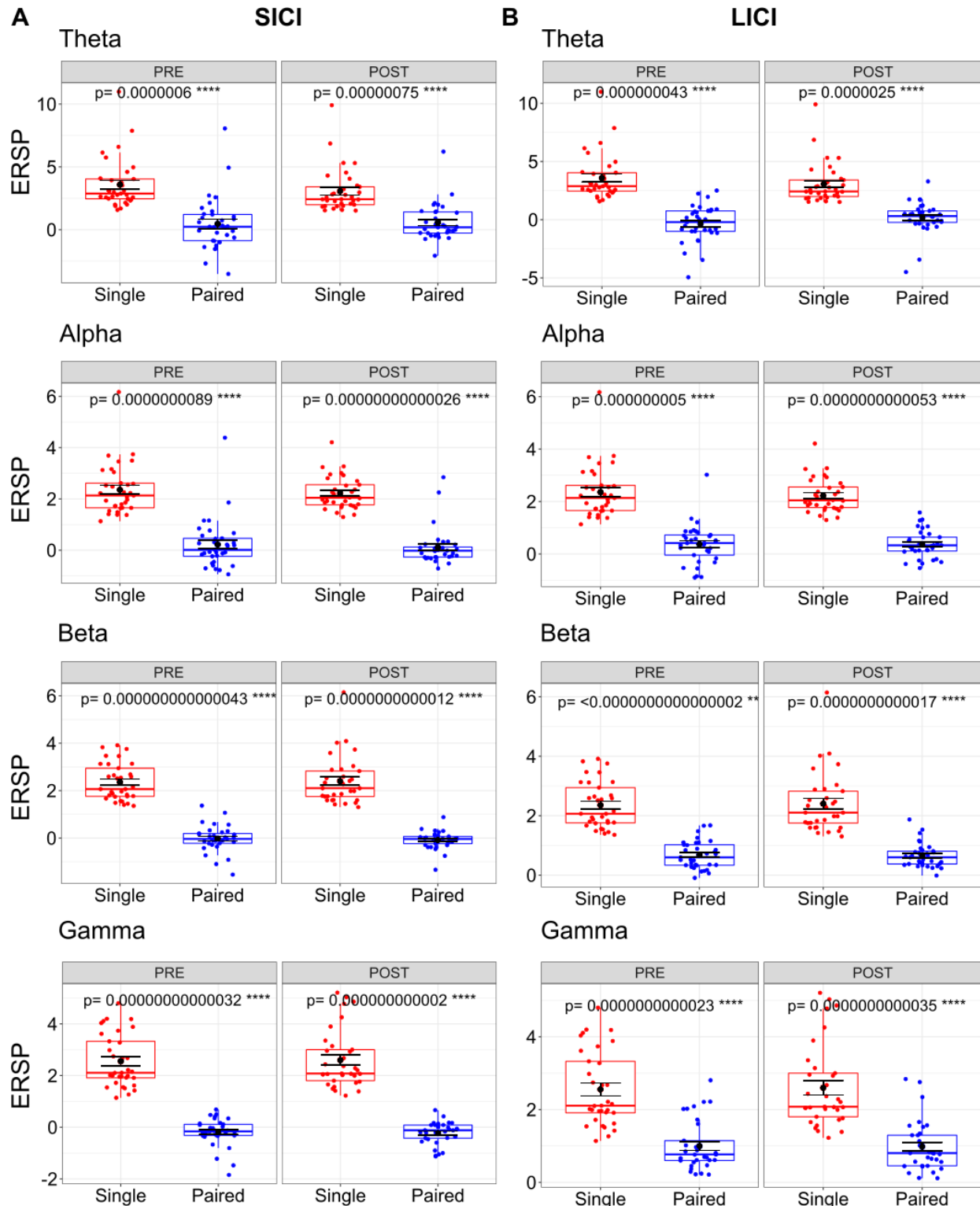


Figure 18. – T-Test comparing ERSP of single and paired pulse values pre and post-ITBS

Legend : T-Test comparing ERSP of single and paired pulse values pre and post-iTBS with Bonferroni correction ($\alpha=0.01$). T-Test bar plots comparing average ERSP from the three iTBS dosages of single-pulse and (A) SICl and (B) LICl corrected values pre and post iTBS. Data were obtained from ROI (AF3, F1, F3, FC1, F3) for each peaks of interest: P30, N45, P60, N100 and P200 and for 3 dosages (600, 1200 and 1800 pulses). Red dots represent single pulse data, while blue ones represent paired corrected data. From the bottom, the 1st, 2nd and 3rd horizontal blue/red lines of the rectangle represent respectively the 25th percentile (Q1), the median (Q2) and the 75th percentile (Q3). The vertical line behind the rectangle represents the minimum (Q1-1.5*interquartile range) and maximum (Q1+1.5*interquartile range) values in the data; The horizontal black lines inside the rectangle represents the standard deviation of the mean, while the black dot represents the mean. ****p < 0.00001

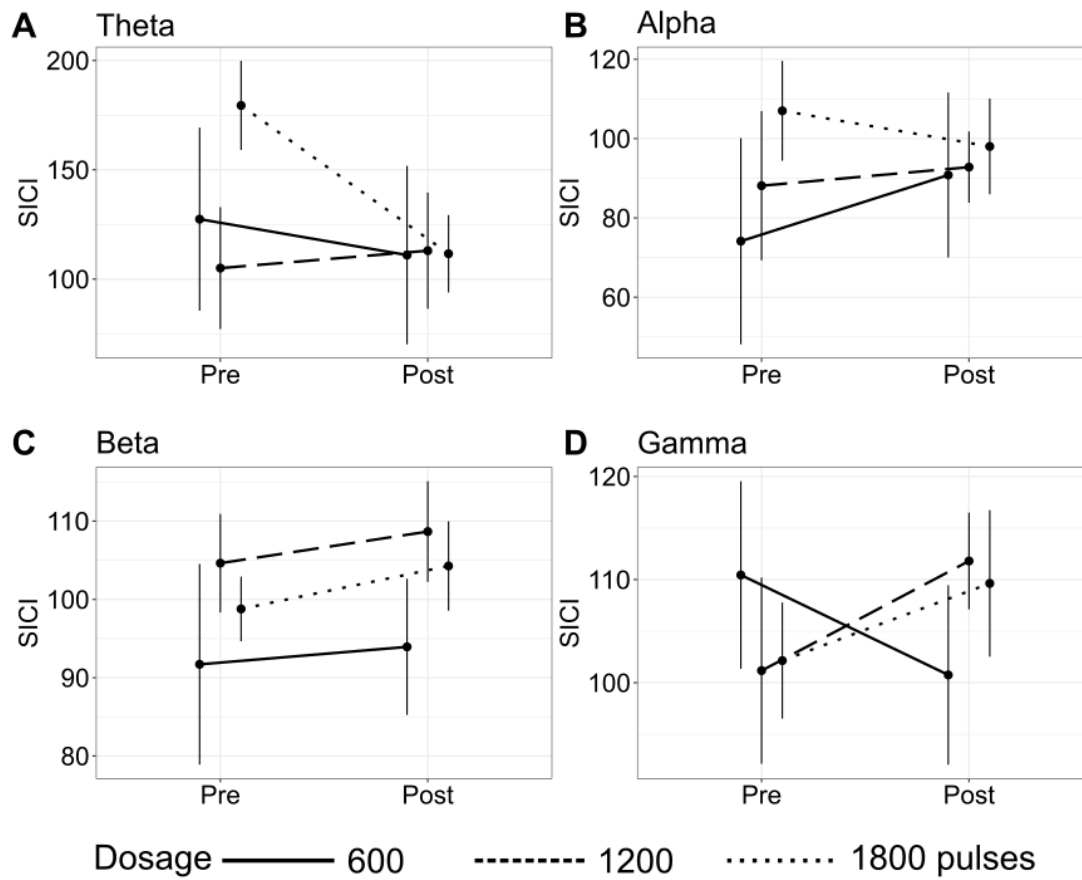


Figure 19. – ERSP ratios pre and post iTBS.

Legend : Data were obtained from ROI (AF3, F1, F3, FC1, F3) for each peaks of interest (A) theta, (B) alpha, (C) beta and (D) gamma and among 3 conditions (600, 1200 and 1800 pulses). No main effect of time-point is observed.

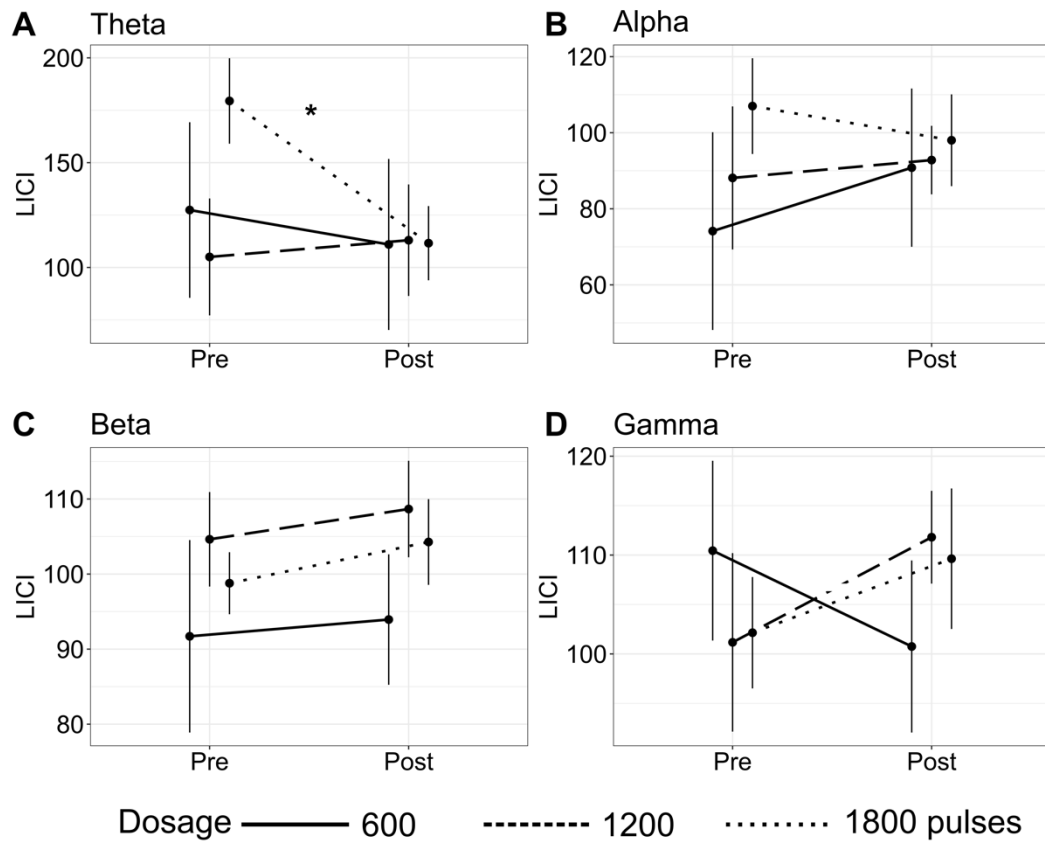


Figure 20. – ERSP of LICI ratios pre and post iTBS.

Legend : Data were obtained from ROI (AF3, F1, F3, FC1, F3) for each peaks of interest (A) theta, (B) alpha, (C) beta and (D) gamma and among 3 conditions (600, 1200 and 1800 pulses). A main effect of time-point is observed for theta band. * $p < 0.05$.

	P30				N45				P60			
	Pre		Post		Pre		Post		Pre		Post	
	Mean	STD	Mean	STD	Mean	STD	Mean	STD	Mean	STD	Mean	STD
Singlepulse amplitude	0.65	2.35	-0.76	2.54	0.17	2.98	-1.51	3.11	2.80	3.23	1.34	2.04
SICI amplitude	-1.44	2.45	0.56	2.55	-0.95	3.03	0.40	2.54	-1.40	3.39	-0.44	2.04
SICI ratio	12.40	29.57	-11.12	36.56	-5.06	39.25	15.59	42.73	30.93	43.59	17.10	34.05
LICI amplitude	-1.21	2.89	0.65	2.70	-1.33	3.58	-0.57	3.49	-1.06	3.30	-0.91	2.25
LICI ratio	10.35	31.85	-11.58	38.13	-7.07	39.49	6.80	47.63	26.20	39.00	20.60	35.56

	N100				P200			
	Pre		Post		Pre		Post	
	Mean	STD	Mean	STD	Mean	STD	Mean	STD
Singlepulse amplitude	-1.54	2.24	-1.30	2.76	7.12	4.34	4.86	2.82
SICI amplitude	-1.11	1.63	-1.17	2.78	-1.80	3.30	0.01	1.90
SICI ratio	6.15	24.58	3.83	41.70	61.96	36.57	40.49	28.46
LICI amplitude	0.41	2.72	-0.42	2.60	-3.74	4.63	-1.72	2.64
LICI ratio	15.98	28.66	7.73	40.31	75.07	36.39	53.08	33.52

Tableau 4. — Mean and standard deviation of the TEPs average.

Legend : Mean and standard deviation of the TEPs average from the three iTBS conditions pre and post-iTBS. Singlepulse (n=14), paired-corrected (n=11) and ratios (n=11) values were obtained for each peaks of interest: P30, N45, P60, N100 and P200.

	Theta				Alpha			
	Pre		Post		Pre		Post	
	Mean	STD	Mean	STD	Mean	STD	Mean	STD
Singlepulse ERSP	5.70	1.49	4.97	1.61	3.15	1.16	2.96	0.96
SICI paired-corrected	0.46	2.12	0.57	1.46	0.22	0.98	0.11	0.71
SICI ratio	137.29	105.53	111.85	96.08	89.75	65.35	93.88	47.72
LICI paired-corrected	-0.35	1.59	0.19	1.37	0.37	0.76	0.37	0.53
LICI ratio	174.42	101.01	128.05	96.35	83.03	53.51	81.46	40.72

	Beta				Gamma			
	Pre		Post		Pre		Post	
	Mean	STD	Mean	STD	Mean	STD	Mean	STD
Singlepulse ERSP	3.33	1.43	3.25	1.32	3.42	1.60	3.34	1.49
SICI paired-corrected	-0.02	0.56	-0.09	0.37	-0.19	0.54	-0.23	0.44
SICI ratio	98.37	28.08	102.29	23.52	104.59	26.29	107.39	23.09
LICI paired-corrected	0.68	0.47	0.66	0.41	1.00	0.68	0.98	0.69
LICI ratio	71.57	16.21	72.63	19.12	62.08	23.56	64.46	21.60

Tableau 5. — Mean and standard deviation of ERSP average.

Legend : Mean and standard deviation of ERSP average from the three iTBS conditions pre and post-iTBS. Singlepulse (n=14), paired-corrected (n=11) and ratios (n=11) values were obtained for each frequency of interest: alpha, beta, gamma and theta.

	P30	N45	P60
Singlepulse	$F_{2,65} = 0.56$ $p = 0.576$	$F_{2,65} = 0.61$ $p = 0.547$	$F_{2,65} = 0.74$ $p = 0.482$
SICI	$F_{2,50} = 0.08$ $p = 0.926$	$F_{2,50} = 0.79$ $p = 0.458$	$F_{2,50} = 0.77$ $p = 0.467$
LICI	$F_{2,50} = 0.04$ $p = 0.964$	$F_{2,50} = 1.05$ $p = 0.358$	$F_{2,50} = 1.80$ $p = 0.175$

	N100	P200
Singlepulse	$F_{2,65} = 1.31$ $p = 0.278$	$F_{2,65} = 0.23$ $p = 0.798$
SICI	$F_{2,50} = 0.77$ $p = 0.470$	$F_{2,50} = 0.15$ $p = 0.861$
LICI	$F_{2,50} = 1.44$ $p = 0.247$	$F_{2,50} = 0.43$ $p = 0.653$

Tableau 6. – Interaction between dosage and time-point for TEPs.

Legend : None of the TEPs component interest demonstrated a significant interaction between dosage and time-point for either singlepulse, SICI, LICI.

	Theta	Alpha
Singlepule	$F_{2,65} = 1.04$ $p = 0.359$	$F_{2,65} = 0.91$ $p = 0.408$
SICI	$F_{2,50} = 1.01$ $p = 0.373$	$F_{2,50} = 0.32$ $p = 0.728$
LICI	$F_{2,50} = 1.08$ $p = 0.348$	$F_{2,50} = 1.39$ $p = 0.259$

	Beta	Gamma
Singlepule	$F_{2,65} = 0.16$ $p = 0.854$	$F_{2,65} = 0.48$ $p = 0.622$
SICI	$F_{2,50} = 0.03$ $p = 0.969$	$F_{2,50} = 1.37$ $p = 0.263$
LICI	$F_{2,50} = 0.14$ $p = 0.867$	$F_{2,50} = 0.07$ $p = 0.933$

Tableau 7. – Interaction between dosage and time-point for ERSPs.

Legend: None of the ERSPs component interest demonstrated a significant interaction between dosage and time-point for either singlepulse, SICI, LICI.

Chapitre 3 — Discussion

Depuis sa première application en tant que potentielle intervention thérapeutique de la dépression majeure, la durée standard de la STBi a progressivement été augmentée (le protocole standard de 600 impulsions est parfois doublé, voire triplé), notamment dans l'espoir d'augmenter ses effets thérapeutiques. Cependant, les effets de ces protocoles STBi alternatifs sur l'activité du CDLPF n'ont jamais été étudiés, tant chez des populations cliniques que neurotypiques. L'étude visait donc à comparer, de façon systématique, l'effet du protocole STBi standard (soit 600 impulsions) sur l'activité préfrontale de participants neurotypiques, avec deux protocoles alternatifs fréquemment utilisés en clinique (soit 1200 et 1800 impulsions). Bien que des changements significatifs de l'activité du CDLPF soient observés après la STBi, les résultats suggèrent que la durée de stimulation n'a pas d'impact sur l'amplitude de ces changements. Plus précisément, nos résultats montrent qu'indépendamment de la durée de stimulation, la STBi a entraîné (1) une diminution de l'excitabilité de la majorité des composantes PÉS (P30, N45, P60, P200), contrairement à l'augmentation habituellement rapportée dans la littérature (Huang et al., 2005), (2) une réduction de l'IICCD et de l'IICLD tel que révélée par les PÉS, et (3) une diminution de la puissance des oscillations thêta induites par la SMT. Dans un premier temps, l'effet des différentes durées de STBi sera discuté. Dans un second temps, les effets de la STBi sur les PÉS seront décrits, suivis des effets sur les PSLE. Enfin, les limites du projet de recherche ainsi que les conclusions et directions futures seront évoquées.

1. Effets de différentes durées de STBi

En concordance avec des données obtenues au niveau du cortex moteur (Gamboa et al., 2010), nos résultats indiquent qu'une augmentation de la durée de la STBi n'est pas associée à une augmentation de ses effets sur l'excitabilité corticale. En fait, dans leur étude, Gamboa et collègues (2010) ont démontré qu'une stimulation prolongée au niveau du cortex moteur, soit 1 200 impulsions, induisait une inversion de la direction de l'effet de la STBi, soit une inhibition de l'excitabilité corticale plutôt qu'une potentialisation de celle-ci. Contrairement à notre hypothèse initiale, nous n'avons pas vu une telle inversion des effets ou une diminution des effets

lorsque la durée de la STBi a été prolongée. En effet, il semble que l'effet de la STBi sur le CPFDL soit aussi importante peu importe que la durée soit de 600, 1200 ou 1800 impulsions, suggérant que les mécanismes sous-jacents à la STBi sont potentiellement différents entre les cortex moteur et préfrontal. Malgré ces divergences, nos données, ainsi que celles obtenues au niveau du cortex moteur pointent vers la même direction : les effets de la durée de stimulation de STBi sur l'activité corticale ne semblent pas suivre une courbe linéaire, augmentant proportionnellement avec la durée de stimulation.

Des études précédentes ont émis l'hypothèse que des processus de plasticité synaptique pourraient sous-tendre l'absence de potentialisation graduelle de l'effet de la STBi en lien avec la durée de stimulation (Gamboa et al., 2011, 2010 ; Nettekoven et al., 2014). Tel que mentionné dans l'introduction du présent mémoire, la STBi a été développée à partir des protocoles de stimulation permettant d'induire une plasticité synaptique chez l'animal, soit la capacité de la synapse à moduler l'efficacité de la transmission du signal entre le neurone présynaptique et le neurone post-synaptique, suite à un événement spécifique (Bear et al., 2007). La plasticité synaptique implique également la conservation de cette modulation à plus ou moins long terme. On parle alors de potentialisation à long terme (PLT, soit une augmentation à long terme de l'efficacité de la transmission synaptique) ou de dépression à long terme (DLT, soit une diminution à long terme de l'efficacité de la transmission synaptique). Il a ainsi été suggéré que, tout comme chez l'animal, les effets modulateurs de la STBi sur l'activité cérébrale seraient principalement liés à l'induction d'une PLT (Huang et al., 2005 ; Suppa et al., 2016). Il semble toutefois que la capacité à moduler l'amplitude de cette PLT soit dépendante d'un phénomène nommé la plasticité homéostatique (Ziemann et Siebner, 2008). Cette dernière est un mécanisme physiologique très important pour la régulation de l'excitabilité cortico-spinale et de la plasticité synaptique (Brighina, Palermo, Daniele, Aloisio, et Fierro, 2010 ; Hamada et al., 2008). Il s'agit plus précisément de la capacité du neurone à réguler son excitabilité afin d'éviter toute modification trop importante de son niveau d'activité (Turrigiano et Nelson, 2004). Ces mécanismes pourraient donc possiblement sous-tendre nos résultats. En effet, puisque les trois durées de stimulation sont associées à des effets similaires, il est possible qu'un plateau d'induction de plasticité synaptique soit atteint, ce qui s'inscrit dans la lignée d'études précédentes (Gamboa et al., 2011,

2010 ; Nettekoven et al., 2014). Cet effet plateau n'a toutefois pas été étudié avec des durées inférieures à 600 impulsions pour la STBi au niveau du cortex moteur. Cependant, pour la STBc, une étude a montré que 300 impulsions induisent une augmentation de l'excitabilité dans le système corticospinal ; tandis qu'une inhibition est obtenue lorsque la STBc est appliquée par 600 impulsions (Gentner, Wankerl, Reinsberger, Zeller, & Classen, 2008). Plus d'études sont nécessaires afin d'évaluer cette hypothèse de l'atteinte d'un plateau dans l'induction de plasticité au niveau du cortex moteur et préfrontal.

Compte tenu de leur utilisation de plus en plus fréquente en clinique (Cole et al., 2020; Duprat et al., 2016; Fitzgerald et al., 2020; Williams et al., 2018), il est également intéressant de comparer nos résultats à ceux obtenus lorsque plusieurs blocs de STBi sont appliqués avec un intervalle spécifique. En 2018, Chung et collaborateurs ont notamment montré un effet non linéaire de l'application de deux blocs de STBi sur l'activité corticale du CDLPF. Plus précisément, aucune différence n'a été obtenue sur les PÉS lorsqu'un bloc de 600 impulsions de STBi était comparé à 2 blocs de 600 impulsions (15 minutes d'intervalle), soit une augmentation significative de l'amplitude des composantes N100 et P200 dans les deux cas (Chung, Rogasch, et al., 2018). Au niveau du cortex moteur, une étude a démontré qu'un intervalle de 2 min entre 2 blocs de 600 impulsions de STBi avait autant d'effet sur les PMÉ (c-à-d. une mesure de l'excitabilité corticospinale) qu'un seul bloc (Gamboa et al., 2011). L'étude a également démontré que des intervalles de 5 et 20 min entre les 2 blocs de STBi entraînaient une suppression des effets, suggérant que l'intervalle entre les blocs jouerait potentiellement un rôle clé pour l'induction de plasticité. Dans une autre étude réalisée au niveau du cortex moteur, aucune différence significative n'a été obtenue dans la modulation des PMÉ entre 1 et 2 blocs de STBi (600 impulsions par bloc) (Nettekoven et al., 2014). Cette même étude a toutefois observé une augmentation significative de la modulation des PMÉ après 3 blocs de STBi (soit 1 800 impulsions au total), suggérant que les effets de la STBi pouvaient varier selon le nombre de blocs appliqués. Par ailleurs, de plus en plus d'études cliniques rapportent des traitements par blocs de 1 800 impulsions (Cole et al., 2020 ; Li et al., 2020). Ainsi, bien que nos résultats ne suggèrent pas d'effets plus importants avec un seul bloc de 1 800 impulsions (comparativement à 1 200 et 600

impulsions), il se pourrait qu'une stimulation par blocs multiples de 1 800 impulsions soit associée à de plus grands effets. À ce jour, aucune étude SMT-EEG n'a mesuré les effets d'un tel paradigme.

La non-linéarité des effets est particulièrement intéressante et paraît propre à certains paramétrages de stimulation, dont la durée. L'intensité de stimulation semble par exemple suivre un patron différent. Plus précisément, une étude évaluant l'effet de différentes intensités de stimulation a démontré que la relation entre l'intensité la STBi du CDLPF et la plasticité se résumait en une courbe en U inversée, où une intensité de 75 % du SMR (similaire à 90 % du SMA, et donc comparable à celle utilisée dans la présente étude) est associée aux plus grands changements neurophysiologiques, en comparaison avec 50 % et 100 % du SMR (Chung, Rogasch, et al., 2017). Les auteurs suggèrent que cette courbe pourrait s'expliquer par la présence d'une fenêtre optimale dans l'induction de plasticité en lien avec une intensité de stimulation près du seuil du SMR. Il est toutefois important de noter que cette étude n'a pas inclus une intensité de 120 % du SMR. Or, une telle intensité étant fréquemment utilisée dans les protocoles cliniques de STBi (N. Bakker et al., 2015 ; Blumberger et al., 2018 ; Lisanby et al., 2009), nous pensons qu'il serait pertinent de l'inclure dans le cadre d'études ultérieures. De telles études pourraient également étudier un éventuel effet d'interaction entre l'intensité et la durée.

Bien que nos résultats ne suggèrent aucune différence sur la modulation de l'activité corticale des trois durées les plus fréquemment utilisées en clinique, il est important de souligner que cette étude a été réalisée chez des participants neurotypiques. Afin de pouvoir informer les études cliniques, il est essentiel de répliquer cette présente étude chez des individus souffrant de dépression majeure. La plasticité corticale pourrait en effet différer entre des participants neurotypiques et des individus avec un diagnostic de dépression majeure. Tel que précédemment mentionné, la dépression a été associée avec une hypoactivité du cortex préfrontal gauche (Bell et al., 1998 ; Debener et al., 2000 ; Henriques et Davidson, 1991 ; Pizzagalli, 2011), voir chapitre 1, section 1.1.3.1. *Anatomie fonctionnelle*, ce qui souligne une potentielle différence du niveau de base d'excitabilité corticale chez ses derniers. Ainsi, les mécanismes de plasticité en jeu sont possiblement différents et le plateau d'induction de plasticité suggéré plus haut pourrait ne pas être atteint à 600 impulsions. Plus d'études sont donc nécessaires afin de déterminer le mécanisme de neuromodulation STBi chez des sujets atteints de dépression majeure. Par ailleurs,

la relation entre la modulation du CDLPF mesurée par les PÉS et la réponse thérapeutique demeure inconnue. Ainsi, les effets thérapeutiques de la STBi pourraient prendre sources dans des régions éloignées du CDLPF via une modulation de la connectivité, comme le cortex cingulaire antérieur, et l'effet thérapeutique pourrait être tributaire de ces effets. Une étude en SMT-EEG a par exemple démontré une augmentation de la connectivité entre le CDLPF et le cortex cingulaire antérieur subgéné suite au traitement SMTr d'individus souffrant de dépression majeure (Hadas et al., 2019).

En plus de l'effet sur l'activité corticale qui demeure inconnu, aucune étude clinique à ce jour n'a comparé l'effet de différentes durées de STBi sur la réponse thérapeutique en dépression. L'hétérogénéité des échantillons étudiés, des paramètres de stimulation et des critères pour évaluer les taux de réponse/rémission rend très difficile la comparaison de l'efficacité des différentes durées utilisées entre les différentes études. Toutefois, une observation sommaire des taux de réponse suggère peu de différences entre les études ayant appliqué la STBi avec 600 (Blumberger et al., 2018) ou 1 800 impulsions (Li et al., 2020), soit des taux d'environ 50 % de réponse thérapeutique. Les protocoles intensifs consistant en plusieurs blocs de STBi pouvant totaliser 18 000 impulsions par jour montrent des taux de réponse particulièrement élevés chez de petits échantillons (~80-90 %) (Cole et al., 2020 ; Williams et al., 2018), soulignant aussi l'importance d'investiguer l'effet de plusieurs blocs de STBi sur l'activité préfrontale chez des populations cliniques et neurotypiques.

2. Effets de la STBi sur les PÉS

Nos résultats ont montré qu'aucune des trois durées de stimulation n'était supérieure quant à la modulation de l'amplitude des PÉS. Cependant, les trois durées STBi ont modifié, de manière significative, la plupart des composantes d'intérêt. Plus spécifiquement, la STBi a diminué l'amplitude des composantes P30, P60 et P200, et a augmenté l'amplitude de la N45, tandis que l'amplitude de la composante N100 n'a pas changé de manière significative. De plus, la STBi a diminué l'amplitude de la P30 et de la P200 obtenues via les protocoles à impulsions doubles (soit l'ICCD et l'IICLD). Une augmentation de l'amplitude de l'ICCD de la N45 a également été démontrée.

2.2. La composante P30

À notre connaissance, il s'agit de la première étude SMT-EEG évaluant l'impact de la STBi du CDLPF sur la P30. En effet, les composantes précoces (soit les composantes survenant entre 15 et 30 ms après l'impulsion SMT) étant particulièrement assujetties à l'artefact issu de l'impulsion SMT, la composante P30 a généralement été moins étudiée que des composantes plus tardives (soit les composantes survenant entre 45 et 200 ms après l'impulsion SMT) (Tremblay et al., 2019). La série d'études de Chung et collaborateurs ayant évalué l'effet de la STB sur le cortex préfrontal ont mesuré les déflexions à partir de 45 ms (Chung, Lewis, et al., 2017 ; Chung, Rogasch, et al., 2018, 2017 ; Chung, Sullivan, et al., 2018). La P30 a toutefois récemment été mesurée dans une étude clinique évaluant l'impact d'un traitement de 4 semaines de SMTr à haute fréquence (10 Hz) sur les symptômes dépressifs (Eshel et al., 2020). En concordance avec nos résultats, une diminution de l'amplitude de la P30 a été obtenue suite au traitement, et celle-ci corrélait avec la réponse thérapeutique.

Bien qu'il n'y ait actuellement aucun consensus concernant son mécanisme d'action, des études suggèrent que la P30 puisse correspondre à un indice du niveau d'excitabilité corticale locale. Par exemple, une récente étude pharmacologique a montré que le XEN1101, un antiépileptique diminuant l'excitabilité corticale grâce à son action sur les canaux potassiques, réduirait l'amplitude du complexe N15-P30 au niveau du cortex moteur primaire (Premoli et al., 2019). De plus, au niveau du cortex moteur, la réduction des PMÉ, reflétant l'excitabilité corticale, corrèle avec la réduction de l'amplitude de la P30 suite à la STBc (Vernet et al., 2013). Une augmentation de l'amplitude de la P30 a également été mise en évidence chez les patients épileptiques, reflétant potentiellement leur niveau d'hyperexcitabilité corticale (Julkunen et al., 2013). Ces études suggèrent donc que la diminution de l'amplitude de la P30 suite à la STBi pourrait refléter une diminution de l'excitabilité corticale.

2.3. La composante N45

Dans l'étude actuelle, les trois durées de STBi ont augmenté l'amplitude de la composante N45. La N45 correspond à une déflexion négative reflétant possiblement les mécanismes d'inhibition. De plus, des études pharmacologiques effectuées dans les régions

motrices suggèrent l'implication du neurotransmetteur inhibiteur GABA, et plus spécifiquement l'activation des récepteurs GABA-A (Farzan et al., 2016 ; Tremblay et al., 2019). Par exemple, une étude a montré une augmentation de son amplitude suite à l'administration de benzodiazépines (Premoli, Rivolta, et al., 2014). Son amplitude est également accrue suite à l'administration de Lévétiracétam et de Lamotrigine, deux substances réduisant l'excitabilité corticale en impliquant potentiellement la transmission du GABA-A (Premoli et al., 2017). Toutefois, peu d'études ont investigué les mécanismes modulant son amplitude au niveau du cortex préfrontal. Une étude clinique a suggéré que les individus avec un diagnostic de dépression majeure montrent une N45 de plus grande amplitude que des sujets contrôles (Voineskos et al., 2018). Par ailleurs, dans cette étude, la N45 pouvait prédire l'état dépressif des participants (sensitivité de 80%, spécificité de 73% et précision de 77%). Des études futures sont donc nécessaires pour déterminer si la modulation de la N45 par la STBi joue un rôle dans la diminution des symptômes dépressifs suite au traitement.

2.4. La composante P60

Les résultats obtenus pour la composante P60 sont très cohérents avec ceux de la P30. En effet, comme pour la P30, une réduction de son amplitude a été observée suite aux trois durées STBi. Toutefois, les études ayant précédemment évalué l'effet de la STBi sur la P60 au niveau du CDLPF ont montré des résultats divergents, soit trois études n'ayant montré aucune modulation de son amplitude (Chung, Lewis, et al., 2017 ; Chung, Rogasch, et al., 2018, 2017) et une étude suggérant une augmentation de son amplitude suite à une fréquence individualisée de STBi (Chung et al. 2018 b). Certaines différences méthodologiques pourraient peut-être expliquer la disparité des effets observés. En effet, tandis que les études démontrant une diminution ou une absence de changement du niveau d'excitabilité stimulait à une intensité de 75% du SMR (Chung, Rogasch, et al., 2018) et 80% du SMR (Chung, Lewis, et al., 2017), nous stimulions à 80% du SMA conformément à l'intensité généralement utilisée en contexte clinique.

Tout comme la P30, des études cliniques ont suggéré que la P60 serait également un potentiel marqueur de niveaux d'excitabilité corticale. En effet, en comparaison avec des sujets contrôles neurotypiques, une élévation de l'amplitude de la P60 a été observée au niveau du

cortex moteur chez des individus atteints de la maladie d'Alzheimer (Ferreri et al., 2016), ainsi qu'au niveau du CDLPF d'individus souffrant de dépression majeure (Voineskos et al., 2018). Dans les deux cas, cette amplitude anormale a été attribuée à une hyperexcitabilité corticale potentielle. Ainsi, la réduction de la P60 après la STBi pourrait également refléter une diminution de l'excitabilité corticale locale.

2.5. La composante N100

À ce jour, la composante N100 est la composante qui a été la plus étudiée. Il a notamment été suggéré qu'elle puisse agir comme un marqueur potentiel des mécanismes inhibiteurs associés à l'activité GABAergique (Bonnard et al. 2009 ; Rogasch et al. 2013 a, 2015 ; Premoli et al. 2014a). Plus précisément, la N100 a généralement été associée à l'activité du récepteur GABA-B, pour laquelle l'inhibition atteint généralement un pic à 100-150 ms (Fitzgerald et al 2009). Dans la présente étude, la composante N100 est la seule déflexion qui n'a pas montré de modulation suite aux trois durées de STBi.

Bien que ces résultats soient concordants avec une étude récente n'ayant obtenu aucune modulation de la N100 suite à la STBi (Chung, Sullivan, et al., 2018), ils vont à l'encontre d'études montrant une augmentation de l'amplitude de la N100 suite à la STBi du CDLPF gauche (Chung, Lewis, et al., 2017 ; Chung, Rogasch, et al., 2018, 2017). Ces différences pourraient notamment être expliquées par des différences méthodologiques telles que l'intensité de stimulation, mais cela semble toutefois peu probable, dans la mesure où les études mentionnées sont issues du même groupe de recherche. Une autre potentielle explication serait la variabilité intersujet. En effet, une récente étude multi centre réalisée auprès de 430 participants en santé indique que les circuits neuronaux activés par la STBi varie d'un individu à l'autre (Corp et al., 2020). L'absence de modulation de la N100 pourrait enfin s'expliquer par le fait que la N100 serait potentiellement plus sensible aux artefacts.

En effet, notre étude suggère que la composante N100 serait potentiellement peu sensible pour capturer l'effet de la STBi sur l'activité préfrontale. Cela peut s'expliquer par plusieurs facteurs. Il a tout d'abord été démontré que la N100 pouvait être confondue avec l'artefact auditif et somatosensoriel produit par l'impulsion de SMT (Bonnard et al. 2009 ; Ferreri

et al. 2011 ; Rogasch et al. 2013 b). Ensuite, les niveaux de la N100 étaient moins stables que les autres composantes de notre étude, comme le soulignent les effets principaux de dosages dans les analyses statistiques. À noter, les directives de stimulation standards ont été suivies afin de limiter l'impact de l'artéfact auditif et sensitif (Farzan et al., 2016), soit l'utilisation d'une fine pièce de mousse sous la bobine et l'écoute d'un bruit blanc via des écouteurs pendant la collecte des données (ter Braack et al., 2015). Il est toutefois impossible de masquer complètement la sensation au niveau du scalp et le bruit produit par l'impulsion magnétique.

2.6. La composante P200

Tout comme pour la P30 et la P60, nos résultats montrent une diminution de l'amplitude de la P200 suite aux trois durées de STBi. Des études faisant l'usage de la STBi ont également rapporté une modulation de la P200 (Casula et al., 2016; Chung, Lewis, et al., 2017; Chung, Rogasch, et al., 2018; Chung, Sullivan, et al., 2018). Cependant, certaines incohérences dans la direction des changements demeurent. Par exemple, des réductions de l'amplitude de la P200 ont été précédemment observées suite à une stimulation du cervelet avec la STBi (Casula et al., 2016). Chung et ses collègues ont quant à eux trouvé des résultats incohérents suite à l'application de la STBi au CDLPF gauche. Il a en effet été initialement démontré que la P200 était augmentée (Chung et al. 2017 a, 2018a), tandis qu'une étude ultérieure a révélé une diminution de son amplitude en utilisant une fréquence individualisée de STBi (Chung et al. 2018 b).

Les mécanismes physiologiques associés à la P200 semblent être similaires à ceux de la P30 et de la P60, c'est-à-dire un index de l'excitabilité corticale. Des études pharmacologiques menées sur les aires motrices ont montré une suppression de l'amplitude de la P200 après l'administration de Lévétiracétam et de Lamotrigine chez des sujets neurotypiques (Premoli et al., 2017). Une suppression similaire a été observée chez des patients épileptiques traités par Lévétiracétam, pouvant indiquer que la médication induisait une réduction de l'hyperexcitabilité corticale associée à l'épilepsie (Julkunen et al., 2013).

2.7. L'inhibition intra corticale de courte durée (IICCD)

L'IICCD est une mesure neurophysiologique couramment réalisée au niveau du cortex moteur. Elle est associée à une inhibition de l'amplitude des PMÉ et serait potentiellement

médiée par les récepteurs GABA-A (Rossini et al., 2015 ; Ziemann et Siebner, 2015). Suite au récent développement de la SMT-EEG, la mesure de l'IICCD au niveau du CDLPF est aujourd'hui possible (Daskalakis, Farzan, Radhu, et Fitzgerald, 2012). De même que lorsqu'elle est réalisée au niveau du cortex moteur, l'IICCD du CDLPF compare l'amplitude des PÉS obtenues suite à des impulsions simples avec celles obtenues suite à l'IICCD. Par la suite, la modulation induite par l'IICCD est exprimée sous forme de ratio. Au niveau de base (c.-à-d. avant la STBi), nos résultats démontrent une réduction significative de l'amplitude des composantes P30, P60 et P200 obtenue avec la mesure d'IICLD, en comparaison avec la stimulation à impulsion simple. Ainsi les résultats concordent avec des études antérieures (Cash et al., 2017 ; Noda et al., 2017 ; Opie, Rogasch, Goldsworthy, Ridding, et Semmler, 2017 ; Premoli, Rivolta, et al., 2014 ; Rogasch, Daskalakis, et al., 2013) et l'hypothèse selon laquelle l'IICCD refléterait une inhibition de l'activité corticale. Ainsi, la diminution des ratios d'IICCD apparaît contradictoire avec l'augmentation de l'amplitude de la composante N45 obtenue par impulsion unique, deux mesures associées à l'activité GABA-A. Plus d'études sont donc nécessaires afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à de l'activité GABA-A tels que mesurés par la composante N45 et par l'IICCD.

Suite à l'application de la STBi, l'effet inhibiteur de l'IICCD sur les amplitudes des composantes P30, N45 et P200 s'est vu diminuer. À ce jour, aucune étude n'a quantifié l'effet de la STBi sur l'IICCD via la SMT-EEG. Seule une étude pharmacologique réalisée au niveau du cortex moteur a suggéré une modulation du ratio associé à la N100 suite à l'administration de benzodiazépines (Premoli et al., 2018). Selon les résultats de cette étude, la réduction de l'IICCD pourrait refléter une modulation des niveaux d'inhibition au niveau du CDLPF. L'interprétation de notre résultat doit cependant être faite avec précaution. Des études pharmacologiques et une réplication des présents résultats permettront de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents.

2.8. L'inhibition intra corticale de longue durée (IICLD)

Tout comme l'IICCD, l'IICLD est une mesure neurophysiologique généralement réalisée au niveau du cortex moteur et associée à l'inhibition. Cependant, contrairement à l'IICCD qui a été associée à une médiation des récepteurs GABA-A (Rossini et al., 2015 ; Ziemann et Siebner, 2015),

l'IICLD semble liée au GABA-B (McDonnell et al., 2006 ; Müller-Dahlhaus et al., 2008). Au niveau de base (c.-à-d. avant la STBi), l'IICLD a induit une suppression de l'amplitude des composantes P30, P60, N100 et P200, en comparaison avec la stimulation à impulsion unique, ce qui s'inscrit en cohérence avec la littérature qui rapporte également une suppression des composantes P30 (Opie et al., 2017; Premoli, Rivolta, et al., 2014; Rogasch, Daskalakis, et al., 2013), P60 (Rogasch et al., 2015), N100 (Opie et al., 2017; Premoli, Castellanos, et al., 2014; Rogasch et al., 2015; Rogasch, Thomson, et al., 2013) et P200 (Noda et al., 2017; Opie et al., 2019, 2017; Premoli, Castellanos, et al., 2014; Premoli et al., 2018) avec le protocole d'IICLD. Cette suppression pourrait possiblement refléter une réduction de l'activité cortical évoquée.

Tel qu'observé avec l'IICCD, nos données suggèrent également une diminution du ratio de l'IICLD des composantes P30 et P200 suite à la STBi. À ce jour, une seule étude a quantifié l'IICLD suite à la STBi du CDLPF gauche et n'a démontré aucun changement au niveau des ratios des composantes N45, P60, N100 et P200 (Chung, Lewis, et al., 2017), sans quantification de la composante P30. Quant aux potentiels mécanismes d'action, les résultats d'une étude pharmacologique ont suggéré que l'administration d'un agoniste du GABA, tel que le Baclofen et le Diazepam, était associée à une augmentation de l'IICLD de la P200 au niveau du cortex moteur (Premoli, Rivolta, et al., 2014), suggérant ainsi qu'il s'agit d'un potentiel marqueur de l'état d'inhibition/excitation. Plus d'études SMT-EEG sont donc requises afin de mieux comprendre la modulation de l'IICLD par la STBi. Des études pharmacologiques permettraient aussi de mieux comprendre la modulation du récepteur GABA-B par l'IICLD au niveau préfrontal.

2.9. Sommaire des mécanismes d'action potentiels

Bien que la STBi du cortex moteur soit généralement associée à une augmentation de l'excitabilité corticale telle que mesurée par les PMÉ, l'effet de son application sur le CDLPF demeure peu étudié. Pris dans leur ensemble, nos résultats suggèrent que l'impact de la STBi sur le CDLPF est potentiellement différent de ce qui est observé au niveau moteur. En effet, étant donné son présumé effet excitateur, la iTBS a initialement été appliqué au CDLPF gauche. À ce jour, seules 2 études ont étudié l'effet de la iTBS au niveau du cortex moteur via l'utilisation de la

SMT-EEG (Gedankien, Fried, Pascual-Leone, et Shafi, 2017; Harrington et Hammond-Tooke, 2015).

Gedankien et collègues (Gedankien et al., 2017) n'ont notamment rapporté aucun changement significatif des PMÉ après la iTBS. Toutefois, une corrélation positive entre la modulation de la P30 et celle des PMÉ a été observée, suggérant une augmentation de l'activité corticale. Par ailleurs, Harrington et collègues ont quant à eux démontré une augmentation de l'amplitude de la N100 suite à la STBi, tandis qu'aucune modulation de cette composante a été observée dans la présente étude. Ainsi, contrairement à nos résultats, une augmentation de l'activité corticale (reflétée par la P30) et une augmentation de l'inhibition cortical (reflétée par la N100) est suggérée au niveau du cortex moteur, mettant en lumière des mécanismes d'action présumés différents de ceux observés au niveau du CDLPF. Des études comparant les effets de la STBi dans les régions motrices et préfrontales permettront de mieux comprendre ces mécanismes.

Compte tenu de nos résultats, nous pouvons émettre l'hypothèse que la STBi agit sur l'activité préfrontale en modulant l'équilibre entre excitation et inhibition. Cela serait en effet cohérent avec les résultats d'une étude récente en spectroscopie par résonance magnétique montrant une modulation locale du ratio des niveaux de GABA/glutamate dans le CDLPF suite à l'application de STBi (Iwabuchi et al., 2017). Des études animales pointent également dans cette direction en suggérant que la STBi affecte principalement l'activité corticale en ciblant l'inhibition des cellules pyramidales, via l'interaction entre l'activité inhibitrice et excitatrice (Benali et al. 2011).

Les données actuelles ont permis une relecture des processus supposés être à la base de la dépression tels que la théorie asymétrique de la dépression selon laquelle la dépression semble associée à une hypo activation du CDLPF gauche. Le traitement STBi initialement développé dans l'optique d'augmenter l'excitabilité corticale du CDLPF gauche semble en fait plutôt associé à une modulation de l'équilibre excitation/inhibition. Les mécanismes d'action de la STBi seraient alors probablement plus complexes et possiblement liés au fait que le CDLPF est un site plus hétérogène que le cortex moteur et se caractérise par une connectivité importante avec de

multiples régions. De futures études faisant l'usage de SMT-EEG ainsi que d'autres techniques de neuroimagerie permettront d'améliorer la compréhension des mécanismes sous-jacents à la dépression, et, par conséquent d'optimiser les traitements disponibles.

3. Effets de la STBi sur les PSLE

En cohérence avec les PÉS, aucune des trois conditions STBi ne s'est avérée supérieure pour moduler la puissance des PSLE, ni avec l'impulsion simple, l'IICCD et l'IICLD. Cependant, une diminution de la puissance spectrale au niveau de la bande thêta suite à la STBi a été trouvée avec le protocole d'impulsion unique et l'IICLD, corroborant notre hypothèse et les résultats d'une étude précédente (Chung et al. 2017 a).

Peu d'études ont investigué l'impact de la STBi sur les PSLE. Plus précisément, une étude a suggéré que la STBi du cervelet augmente la PSLE des bandes bêta et alpha dans le cortex moteur (Casula et al. 2016), tandis que la PSLE de la bande thêta préfrontale, en impulsion simple et IICLD, s'est avérée augmentée par la STBi appliquée au CDLPF (Chung et al. 2017 a, 2018b). En utilisant un paradigme d'EEG au repos, c'est-à-dire sans impulsions de SMT, une réduction de la puissance des oscillations thêta préfrontales a également été rapportée suite à la STBi du CDLPF gauche (Woźniak-Kwaśniewska et al., 2014). De plus, une étude de cas sur la STBi pour le traitement de la dépression a rapporté une diminution de la puissance thêta et alpha après un traitement de 4 semaines (Pellicciari et al., 2017). Ces résultats suggèrent donc que la bande thêta est potentiellement sensible aux effets de la STBi au niveau préfrontal. En effet, la STBi implique des blocs d'impulsions appliqués à une fréquence de 5 Hz, ce qui correspond aux ondes thêta, et pourrait donc ainsi favoriser la modulation de ces ondes. En effet, des effets « d'entraînement » d'ondes cérébrales ont été précédemment observés suite à la stimulation SMTr. Par exemple, Romei et collaborateurs (2016) ont montré un mimétisme de très courte durée des bandes beta suite à la SMTr du cortex sensorimoteur. Toutefois, de tels résultats n'ont pas été systématiquement répliqués par d'autres groupes de recherches et selon d'autres techniques de neuromodulation (voir la revue de Veniero, Vossen, Gross, et Thut, 2015).

Par ailleurs, les mécanismes neuronaux sous-tendant les ondes thêta ont été associés à l'interaction entre l'activité excitatrice des neurones pyramidaux et l'activité inhibitrice

GABAergique (Buzsaki, 2002). Par exemple, le Lévétiracétam, un médicament antiépileptique qui agit comme neuromodulateur et qui est associé à une amélioration cognitive (A. Bakker et al., 2012 ; Barker-Haliski, Vanegas, Mau, Underwood, et White, 2016), peut induire des oscillations thêta dans des coupes hippocampiques in vitro, et cet effet peut être inversé par l'administration d'un antagoniste du GABA-A (Xing et al., 2020). Dans les troubles psychiatriques tels que la dépression et la schizophrénie, une réduction des oscillations thêta a été associée à une altération de l'inhibition corticale, ainsi qu'à une hypo activation frontale (Angrilli et al. 2009; Spironelli et al. 2011 ; Olbrich and Arns 2013 ; Ren et al. 2020). Les oscillations thêta frontales au repos ont également été montrées comme potentiel marqueur de la réponse au traitement de la dépression par SMTr (Arns et al., 2015 ; Li et al., 2014). Le niveau de base des oscillations thêta au repos comme prédicteur des effets STBi sera évalué dans des analyses exploratoires ne faisant pas l'objet du présent mémoire. De manière plus générale, l'étude des ondes thêta avec la SMT-EEG suite à un traitement de STBi auprès d'individus souffrant de dépression majeure permettra de mettre en lumière leur potentielle modulation dans la réponse thérapeutique.

4. Limites

L'étude présente certaines limites. Premièrement, la petite taille de l'échantillon pourrait avoir un impact sur la généralisation des résultats, en particulier pour ceux de l'IICCD et l'IICLD qui ont été obtenus à partir de 11 sujets. Une réplication de notre étude auprès d'un plus grand échantillon est donc suggérée. Deuxièmement, l'étude n'a pas inclus de condition SMT-EEG placebo, qui aurait permis de contrôler l'effet des impulsions SMT sur les régions auditives et somatosensorielles. Pour un meilleur contrôle expérimental, les futures études devraient inclure une telle condition, soit en quantifiant des PÉS suite à l'application de SMT avec une bobine placebo (Conde et al., 2019 ; Gordon, Desideri, Belardinelli, Zrenner, et Ziemann, 2018), soit en stimulant une région non corticale telle que l'épaule (Biabani et al., 2019). L'importance d'avoir un tel paradigme a été largement discutée (Belardinelli et al., 2019), notamment après la publication d'études soutenant que les réponses corticales SMT-EEG peuvent être liées aux potentiels évoqués auditifs et sensoriels (Conde et al., 2019 ; Gordon et al., 2018). Finalement, l'étude n'incluait pas de condition STBi placebo. En effet, puisque l'efficacité de la STBi a déjà été démontrée, comparativement à la stimulation placebo, nous avons choisi de ne pas inclure une

telle stimulation dans notre étude (Marcelo T. Berlim et al., 2017 ; Chung et al., 2015). Bien que cela aurait fourni une confirmation supplémentaire de nos effets, le fait que nous ayons reproduit les mêmes résultats sur trois sessions expérimentales distinctes rend peu probable le fait que ceux-ci soient dus aux effets placebo.

5. Perspectives d'avenir

Tel que précédemment mentionné, l'activité corticale préfrontale chez des personnes avec un trouble de dépression majeure diffère potentiellement de celui de sujets neurotypiques. Ainsi, le patron de réponse à différentes durées de STBi pourrait être différent de celui observé chez ces derniers. Il serait donc important de répliquer la présente étude auprès d'une population clinique.

Par ailleurs, il serait pertinent de répliquer nos résultats sur un plus grand échantillon de participants neurotypiques et d'optimiser d'autres paramètres de stimulation tels que le site optimal. Une étude pourrait par exemple comparer l'efficacité de la stimulation STBi du CDLPF gauche, au protocole de stimulation bilatéral fréquemment utilisé en clinique (Lefaucheur et al., 2020), consistant en l'application de STBi du CDLPF gauche, suivie du STBc du CDLPF droit. De plus, comparer l'effet de la STBi du CDLPF gauche à d'autres sites de stimulation, tels que le cortex préfrontal dorsomédial ou orbitofrontal, serait intéressant à la lumière de récentes études montrant le potentiel thérapeutique de ces sites de stimulation (Downar et Daskalakis, 2013).

La SMT-EEG pourrait également servir d'indicateur objectif de la réponse thérapeutique au traitement. À ce jour, peu de projets bénéficient d'une telle technologie dans le suivi du traitement des patients. Or, une telle mesure des changements corticaux associés au traitement STB de la dépression permettrait de mieux quantifier les changements induits. Enfin, la SMT-EEG pourrait également permettre de déterminer d'éventuelles mesures neurophysiologiques comme prédicteurs de la réponse thérapeutique au traitement STB. Par exemple, il serait pertinent de déterminer si la réponse initiale du cerveau d'un individu à la STBi, mesurée dès le début du traitement via la SMT-EEG, est un bon prédicteur de la réponse thérapeutique à la STBi. Une telle mesure permettrait d'identifier les individus les plus susceptibles de répondre au

traitement et d'offrir des avenues thérapeutiques alternatives pour les individus les moins susceptibles de répondre.

6. Conclusion

En accord avec les résultats obtenus au niveau du cortex moteur et contrairement à d'autres paramètres tels que l'intensité de stimulation, les résultats de notre étude montrent que l'augmentation de la durée de stimulation ne semble pas associée à de plus grands effets sur l'activité corticale. Cette non-linéarité (c.-à-d. cette absence de proportionnalité entre la durée et les effets observés) pourrait être sous-tendue par des mécanismes de plasticité homéostatique, menant à l'atteinte d'un plateau au niveau de l'induction de changements au niveau de l'activité corticale.

Par ailleurs, la présente étude a démontré l'utilité SMT-EEG dans l'évaluation des mécanismes d'action de la STBi de régions non motrices, comme le CDLPF. En effet, une modulation significative de plusieurs composantes a été mesurée. Contrairement à des études antérieures démontrant une augmentation de l'excitabilité corticale du CDLPF suite à la STBi, nos résultats suggèrent une réduction de cette dernière. Plus précisément, les trois durées ont diminué l'amplitude des composantes P30, P60 et P200, suggérant une diminution de l'excitabilité corticale induite par la STBi. De plus, une augmentation de la N45 a été observée, tandis que la N100 est restée inchangée suite à la STBi. Les mécanismes d'action de la N45 demeurant incertains et la possible instabilité de la mesure de la N100 dans le cadre de notre étude nous empêchent cependant d'en interpréter le sens avec certitude. Enfin, les protocoles à impulsions doubles ont démontré une diminution des composantes P30 et P200 au niveau de base (c.-à-d. avant la STBi), ainsi qu'une diminution de la IICLD de la N45, suggérant une réduction du niveau d'inhibition du CDLPF. En cohérence avec les PÉS, aucune des trois durées ne s'est avérée supérieure à moduler la puissance des PSLE, ni avec l'impulsion simple, l'IICCD et l'IICLD. Une diminution de la puissance spectrale de la bande thêta a été observée pour chacune des durées, à la fois avec le protocole d'impulsion unique et l'IICLD, suggérant la sensibilité de cette bande aux effets de la STBi au niveau du cortex préfrontal.

En conclusion, la SMT-EEG est une technique prometteuse pour déterminer les paramètres optimaux de la stimulation du CDLPF. Nos résultats soulignent également l'importance d'évaluer les effets des paramètres STBi avant de les implanter cliniquement pour le traitement de troubles tels que la dépression majeure. Plusieurs protocoles cliniques STBi ont en effet récemment dévié du protocole standard de 600 impulsions. Ces nouveaux protocoles STBi à dose élevée sont basés sur l'hypothèse qu'une augmentation de la dose de stimulation conduirait à de meilleurs résultats cliniques. La présente étude suggère qu'une stimulation STBi plus longue du CDLPF gauche ne produit pas une potentialisation plus forte chez les participants en bonne santé.

Références bibliographiques

- Albouy, P., Weiss, A., Baillet, S., & Zatorre, R. J. (2017). Selective Entrainment of Theta Oscillations in the Dorsal Stream Causally Enhances Auditory Working Memory Performance. *Neuron*, 94(1), 193-206.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.03.015>
- Amassian, V. E., Cracco, R. Q., Maccabee, P. J., Cracco, J. B., Rudell, A., & Eberle, L. (1989). Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/ Evoked Potentials*, 74(6), 458–462. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(89\)90036-1](https://doi.org/10.1016/0168-5597(89)90036-1)
- American Psychiatric Association. (1990). The Practice of ECT: Recommendations for Treatment, Training and Privileging. *Convulsive Therapy*, 6(2), 85–120.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Washington, DC, USA. Retrieved from <https://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Angrilli, A., Spironelli, C., Elbert, T., Crow, T. J., Marano, G., & Stegagno, L. (2009). Schizophrenia as failure of left hemispheric dominance for the phonological component of language. *PLoS ONE*, 4(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004507>
- Arnone, D. (2019). Functional MRI findings, pharmacological treatment in major depression and clinical response. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 91(August 2018), 28–37. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.08.004>
- Arns, M., Etkin, A., Hegerl, U., Williams, L. M., DeBattista, C., Palmer, D. M., ... Gordon, E. (2015). Frontal and rostral anterior cingulate (rACC) theta EEG in depression: Implications for treatment outcome? *European Neuropsychopharmacology*, 25(8), 1190–1200. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.03.007>
- Baeken, C., Duprat, R., Wu, G. R., De Raedt, R., & van Heeringen, K. (2017). Subgenual Anterior Cingulate–Medial Orbitofrontal Functional Connectivity in Medication-Resistant Major Depression: A Neurobiological Marker for Accelerated Intermittent Theta Burst Stimulation Treatment? *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 2(7), 556–565. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.01.001>
- Bakker, A., Krauss, G. L., Albert, M. S., Speck, C. L., Jones, L. R., Stark, C. E., ... Gallagher, M. (2012). Reduction of hippocampal hyperactivity improves cognition in amnesic mild cognitive impairment. *Neuron*, 74(3), 467–474. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.03.023>
- Bakker, N., Shahab, S., Giacobbe, P., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., Kennedy, S. H., & Downar, J. (2015). RTMS of the dorsomedial prefrontal cortex for major depression: Safety, tolerability, effectiveness, and outcome predictors for 10 Hz versus intermittent theta-burst stimulation. *Brain Stimulation*, 8(2), 208–215. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.11.002>

- Barker-Haliski, M. L., Vanegas, F., Mau, M. J., Underwood, T. K., & White, H. S. (2016). Acute cognitive impact of antiseizure drugs in naive rodents and corneal-kindled mice. *Epilepsia*, 57(9), 1386–1397. <https://doi.org/10.1111/epi.13476>
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-Invasive Magnetic Stimulation of Human Motor Cortex. *The Lancet*, 325(8437), 1106–1107. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)92413-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)92413-4)
- Bates, D., Mächler, M., Bolker, B. M., & Walker, S. C. (2015). Fitting linear mixed-effects models using lme4. *Journal of Statistical Software*, 67(1). <https://doi.org/10.18637/jss.v067.i01>
- Baxter, L. R., Schwartz, J. M., Phelps, M. E., Mazziotta, J. C., Guze, B. H., Selin, C. E., ... Sumida, R. M. (1989). Reduction of Prefrontal Cortex Glucose Metabolism Common to Three Types of Depression. *Archives of General Psychiatry*, 46(3), 243–250. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810030049007>
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2007). *Neurosciences à la découverte du cerveau*. (É. Pradel, Ed.) (3ième édit).
- Belardinelli, P., Biabani, M., Blumberger, D. M., Bortoletto, M., Casarotto, S., David, O., ... Ilmoniemi, R. J. (2019). Reproducibility in TMS–EEG studies: A call for data sharing, standard procedures and effective experimental control. *Brain Stimulation*, 12(3), 787–790. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.01.010>
- Bell, I. R., Schwartz, G. E., Hardin, E. E., Baldwin, C. M., & Kline, J. P. (1998). Differential resting quantitative electroencephalographic alpha patterns in women with environmental chemical intolerance, depressives, and normals. *Biological Psychiatry*, 43(5), 376–388. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(97\)00245-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(97)00245-X)
- Beltman, M. W., Oude Voshaar, R. C., & Speckens, A. E. (2010). Cognitive-behavioural therapy for depression in people with a somatic disease: Meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Psychiatry*, 197(1), 11–19. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.064675>
- Belyi, B. I. (1987). Mental Impairment in Unilateral Frontal Tumours: Role of the Laterality of the Lesion. *International Journal of Neuroscience*, 32(3–4), 799–810. <https://doi.org/10.3109/00207458709043334>
- Berger, H. (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen - Dritte Mitteilung. *Archiv Für Psychiatrie Und Nervenkrankheiten*, 87(1), 528–570. <https://doi.org/10.1007/BF01835097>
- Berlim, M. T., McGirr, A., Rodriguez dos Santos, N., Tremblay, S., & Martins, R. (2017). Efficacy of theta burst stimulation (TBS) for major depression: An exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *Journal of Psychiatric Research*, 90, 102–109. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.02.015>
- Berlim, M. T., & Turecki, G. (2007). Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: A review of current concepts and methods. *Canadian Journal of Psychiatry*, 52(1), 46–54. <https://doi.org/10.1177/070674370705200108>

- Berlim, M. T., Van Den Eynde, F., Tovar-Perdomo, S., & Daskalakis, Z. J. (2014). Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychological Medicine*, 44(2), 225–239. <https://doi.org/10.1017/S0033291713000512>
- Biabani, M., Fornito, A., Mutanen, T. P., Morrow, J., & Rogasch, N. C. (2019). Characterizing and minimizing the contribution of sensory inputs to TMS-evoked potentials. *Brain Stimulation*, 12(6), 1537–1552. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.07.009>
- Blumberger, D. M., Vila-Rodriguez, F., Thorpe, K. E., Feffer, K., Noda, Y., Giacobbe, P., ... Downar, J. (2018). Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*, 391(10131), 1683–1692. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30295-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30295-2)
- Bonnard, M., Spieser, L., Meziane, H. B., De Graaf, J. B., & Pailhous, J. (2009). Prior intention can locally tune inhibitory processes in the primary motor cortex: Direct evidence from combined TMS-EEG. *European Journal of Neuroscience*, 30(5), 913–923. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06864.x>
- Bora, E., Fornito, A., Pantelis, C., & Yücel, M. (2012). Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: A meta-analysis of voxel based morphometry studies. *Journal of Affective Disorders*, 138(1–2), 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.03.049>
- Brighina, F., Palermo, A., Daniele, O., Aloisio, A., & Fierro, B. (2010). High-frequency transcranial magnetic stimulation on motor cortex of patients affected by migraine with aura: A way to restore normal cortical excitability? *Cephalalgia*, 30(1), 46–52. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01870.x>
- Brunoni, A. R., Chaimani, A., Moffa, A. H., Razza, L. B., Gattaz, W. F., Daskalakis, Z. J., & Carvalho, A. F. (2017). Repetitive transcranial magnetic stimulation for the acute treatment of major depressive episodes a systematic review with network meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 74(2), 143–152. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3644>
- Buzsaki, G. (2002). Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron*, 33(3), 325–340. Retrieved from [papers3://publication/uuid/90B140FB-AC03-4F7C-9968-EF84D84A3009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12081111/)
- Canali, P., Casarotto, S., Rosanova, M., Sferrazza-Papa, G., Casali, A. G., Gosseries, O., ... Benedetti, F. (2017). Abnormal brain oscillations persist after recovery from bipolar depression. *European Psychiatry*, 41, 10–15. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.10.005>
- Capocchi, G., Zampolini, M., & Larson, J. (1992). Theta burst stimulation is optimal for induction of LTP at both apical and basal dendritic synapses on hippocampal CA1 neurons. *Brain Research*, 591(2), 332–336. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)91715-Q](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)91715-Q)
- Cash, R. F. H., Noda, Y., Zomorodi, R., Radhu, N., Farzan, F., Rajji, T. K., ... Blumberger, D. M. (2017). Characterization of Glutamatergic and GABA A-Mediated Neurotransmission in Motor and Dorsolateral Prefrontal Cortex Using Paired-Pulse TMS-EEG.

Neuropsychopharmacology, 42(2), 502–511. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.133>

- Casula, E. P., Pellicciari, M. C., Ponzo, V., Stampanoni Bassi, M., Veniero, D., Caltagirone, C., & Koch, G. (2016). Cerebellar theta burst stimulation modulates the neural activity of interconnected parietal and motor areas. *Scientific Reports*, 6(October), 1–10. <https://doi.org/10.1038/srep36191>
- Caulfield, K. A. (2020). Is accelerated, high-dose theta burst stimulation a panacea for treatment-resistant depression? *Journal of Neurophysiology*, 123(1), 1–3. <https://doi.org/10.1152/jn.00537.2019>
- Chan, E. K.-H. (2006). *Efficacy of cognitive-behavioral, pharmacological, and combined treatments of depression: A meta-analysis*. ProQuest Information & Learning, US.
- Chistyakov, A. V., Rubicsek, O., Kaplan, B., Zaaroor, M., & Klein, E. (2010). Safety, tolerability and preliminary evidence for antidepressant efficacy of theta-burst transcranial magnetic stimulation in patients with major depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 13(3), 387–393. <https://doi.org/10.1017/S1461145710000027>
- Chouinard, P. A., Van Der Werf, Y. D., Leonard, G., & Paus, T. (2003). Modulating neural networks with transcranial magnetic stimulation applied over the dorsal premotor and primary motor cortices. *Journal of Neurophysiology*, 90(2), 1071–1083. <https://doi.org/10.1152/jn.01105.2002>
- Chung, Hill, Rogasch, Hoy, & Fitzgerald. (2016). Use of theta-burst stimulation in changing excitability of motor cortex: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 63, 43–64. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.01.008>
- Chung, S. W., Hoy, K. E., & Fitzgerald, P. B. (2015). Theta-burst stimulation: A new form of tms treatment for depression? *Depression and Anxiety*, 32(3), 182–192. <https://doi.org/10.1002/da.22335>
- Chung, S. W., Lewis, B. P., Rogasch, N. C., Saeki, T., Thomson, R. H., Hoy, K. E., ... Fitzgerald, P. B. (2017). Demonstration of short-term plasticity in the dorsolateral prefrontal cortex with theta burst stimulation: A TMS-EEG study. *Clinical Neurophysiology*, 128(7), 1117–1126. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.04.005>
- Chung, S. W., Rogasch, N. C., Hoy, K. E., & Fitzgerald, P. B. (2015). Measuring brain stimulation induced changes in cortical properties using TMS-EEG. *Brain Stimulation*, 8(6), 1010–1020. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.07.029>
- Chung, S. W., Rogasch, N. C., Hoy, K. E., & Fitzgerald, P. B. (2018). The effect of single and repeated prefrontal intermittent theta burst stimulation on cortical reactivity and working memory. *Brain Stimulation*, 11(3), 566–574. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.01.002>
- Chung, S. W., Rogasch, N. C., Hoy, K. E., Sullivan, C. M., Cash, R. F. H., & Fitzgerald, P. B. (2017). Impact of different intensities of intermittent theta burst stimulation on the cortical properties during TMS-EEG and working memory performance. *Human Brain Mapping*, 39(2), 783–802. <https://doi.org/10.1002/hbm.23882>

- Chung, S. W., Sullivan, C. M., Rogasch, N. C., Hoy, K. E., Bailey, N. W., Cash, R. F. H., & Fitzgerald, P. B. (2018). The effects of individualised intermittent theta burst stimulation in the prefrontal cortex: A TMS-EEG study. *Human Brain Mapping, 40*(2), 608–627. <https://doi.org/10.1002/hbm.24398>
- Cole, E. J., Stimpson, K. H., Bentzley, B. S., Gulser, M., Cherian, K., Tischler, C., ... Williams, N. R. (2020). Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy for Treatment-Resistant Depression. *American Journal of Psychiatry, 13*(13), appi.ajp.2019.1. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19070720>
- Conde, V., Tomasevic, L., Akopian, I., Stanek, K., Saturnino, G. B., Thielscher, A., ... Siebner, H. R. (2019). The non-transcranial TMS-evoked potential is an inherent source of ambiguity in TMS-EEG studies. *NeuroImage, 185*(September 2018), 300–312. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.10.052>
- Corp, D. T., Bereznicki, H. G. K., Clark, G. M., Youssef, G. J., Fried, P. J., Jannati, A., ... Enticott, P. G. (2020). Large-scale analysis of interindividual variability in theta-burst stimulation data: Results from the ‘Big TMS Data Collaboration.’ *Brain Stimulation, 13*(5), 1476–1488. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.07.018>
- Cracco, R. Q., Amassian, V. E., Maccabee, P. J., & Cracco, J. B. (1989). Comparison of human transcallosal responses evoked by magnetic coil and electrical stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/ Evoked Potentials, 74*(6), 417–424. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(89\)90030-0](https://doi.org/10.1016/0168-5597(89)90030-0)
- Cristancho, P., Kamel, L., Araque, M., Berger, J., Blumberger, D. M., Miller, J. P., ... Lenze, E. J. (2020). iTBS to Relieve Depression and Executive Dysfunction in Older Adults: An Open Label Study. *American Journal of Geriatric Psychiatry, 1125*, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.03.001>
- D’Arsonval, A. (1896). Dispositif pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences. *CR Societe Biologique (Paris), 2*, 450–451.
- Daskalakis, Z. J., Farzan, F., Barr, M. S., Maller, J. J., Chen, R., & Fitzgerald, P. B. (2008). Long-interval cortical inhibition from the dorsolateral prefrontal cortex: A TMS-EEG study. *Neuropsychopharmacology, 33*(12), 2860–2869. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.22>
- Daskalakis, Z. J., Farzan, F., Radhu, N., & Fitzgerald, P. B. (2012). Combined transcranial magnetic stimulation and electroencephalography: Its past, present and future. *Brain Research, 1463*, 93–107. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.04.045>
- De Labra, C., Rivadulla, C., Grieve, K., Mariño, J., Espinosa, N., & Cudeiro, J. (2007). Changes in visual responses in the feline dLGN: Selective thalamic suppression induced by transcranial magnetic stimulation of V1. *Cerebral Cortex, 17*(6), 1376–1385. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl048>
- De Santis, K. K., Azorina, V., & Reitz, S. K. (2014). More female patients and fewer stimuli per session are associated with the short-term antidepressant properties of repetitive

- transcranial magnetic stimulation (rTMS): A meta-analysis of 54 sham-controlled studies published between 1997-2013. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 10, 727–756. <https://doi.org/10.2147/NDT.S58405>
- Debener, S., Beauducel, A., Nessler, D., Brocke, B., Heilemann, H., & Kayser, J. (2000). Is Resting Anterior EEG Alpha Asymmetry a Trait Marker for Depression? *Neuropsychobiology*, 41(1), 31–37. <https://doi.org/10.1159/000026630>
- Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, 134, 9–21. <https://doi.org/10.1016/j.techsoc.2013.07.004>
- Demeter, C. R. (2016). Frederic Andrews Gibbs, M.D., EEG Pioneer. *Clinical EEG and Neuroscience*, 47(4), 255–259. <https://doi.org/10.1177/1550059416669100>
- Dhami, P., Knyahnytska, Y., Atluri, S., Lee, J., Courtney, D. B., Croarkin, P. E., ... Farzan, F. (2019). Feasibility and clinical effects of theta burst stimulation in youth with major depressive disorders: An open-label trial. *Journal of Affective Disorders*, 258(July), 66–73. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.07.084>
- Do, M. (2019). *Multisite Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: Safety, Feasibility, Tolerability and Electro-Neurophysiology*. Deakin University.
- Doris, A., Ebmeier, K., & Polash, S. (1999). Depressive illness. *Postgraduate Medicine*, 354, 1369–1375. <https://doi.org/10.1080/00325481.1954.11711594>
- Downar, J., & Daskalakis, Z. J. (2013). New targets for rTMS in depression: A review of convergent evidence. *Brain Stimulation*, 6(3), 231–240. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.08.006>
- Drevets, W. C., Bogers, W., & Raichle, M. E. (2002). Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *European Neuropsychopharmacology*, 12(6), 527–544. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(02\)00102-5](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(02)00102-5)
- Drevets, W. C., Price, J. L., & Furey, M. L. (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: Implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Structure and Function*, 213(1–2), 93–118. <https://doi.org/10.1007/s00429-008-0189-x>
- Driessen, E., & Hollon, S. D. (2010). Cognitive behavioral therapy for mood disorders: Efficacy, moderators and mediators. *Psychiatric Clinics of North America*, 33(3), 537–555. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2010.04.005>
- Du, M. Y., Wu, Q. Z., Yue, Q., Li, J., Liao, Y., Kuang, W. H., ... Gong, Q. Y. (2012). Voxelwise meta-analysis of gray matter reduction in major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 36(1), 11–16. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.09.014>
- Duprat, R., De Raedt, R., Wu, G. R., & Baeken, C. (2016). Intermittent theta burst stimulation increases reward responsiveness in individuals with higher hedonic capacity. *Frontiers in*

Human Neuroscience, 10(June), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00294>

- Enev, M., McNally, K. A., Varghese, G., Zubal, I. G., Ostroff, R. B., & Blumenfeld, H. (2007). Imaging onset and propagation of ECT-induced seizures. *Epilepsia*, 48(2), 238–244. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.00919.x>
- Eshel, N., Keller, C. J., Wu, W., Jiang, J., Mills-Finnerty, C., Huemer, J., ... Etkin, A. (2020). Global connectivity and local excitability changes underlie antidepressant effects of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychopharmacology*, 45(6), 1018–1025. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0633-z>
- Farzan, F., Vernet, M., Shafi, M. M. D., Rotenberg, A., Daskalakis, Z. J., & Pascual-Leone, A. (2016). Characterizing and Modulating Brain Circuitry through Transcranial Magnetic Stimulation Combined with Electroencephalography. *Frontiers in Neural Circuits*, 10(September). <https://doi.org/10.3389/fncir.2016.00073>
- Fava, M. (2003). Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 53(8), 649–659. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00231-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00231-2)
- Ferreri, F., Pasqualetti, P., Määtä, S., Ponzo, D., Ferrarelli, F., Tononi, G., ... Rossini, P. M. (2011). Human brain connectivity during single and paired pulse transcranial magnetic stimulation. *NeuroImage*, 54(1), 90–102. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.056>
- Ferreri, F., Vecchio, F., Vollero, L., Guerra, A., Petrichella, S., Ponzo, D., ... Di Lazzaro, V. (2016). Sensorimotor cortex excitability and connectivity in Alzheimer's disease: A TMS-EEG Co-registration study. *Human Brain Mapping*, 37(6), 2083–2096. <https://doi.org/10.1002/hbm.23158>
- Fink, M., & Taylor, M. A. (2007). Electroconvulsive Therapy. *Medical Medical Association*, 298(3).
- Fitzgerald, Brown, Marston, Daskalakis, Castella, D., & Kulkarni. (2003). Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Depression. *American Journal of Psychiatry*, 160(5), 835–845. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.5.835>
- Fitzgerald, P. B., Chen, L., Richardson, K., Daskalakis, Z. J., & Hoy, K. E. (2020). A pilot investigation of an intensive theta burst stimulation protocol for patients with treatment resistant depression: Short Title: Intensive TBS in depression. *Brain Stimulation*, 13(1), 137–144. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.08.013>
- Fitzgerald, P. B., Daskalakis, Z. J., Hoy, K., Farzan, F., Upton, D. J., Cooper, N. R., & Maller, J. J. (2008). Cortical inhibition in motor and non-motor regions: A combined TMS-EEG study. *Clinical EEG and Neuroscience*, 39(3), 112–117. <https://doi.org/10.1177/155005940803900304>
- Fitzgerald, P. B., Maller, J. J., Hoy, K. E., Thomson, R., & Daskalakis, Z. J. (2009). Exploring the optimal site for the localization of dorsolateral prefrontal cortex in brain stimulation experiments. *Brain Stimulation*, 2(4), 234–237. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.03.002>
- Forman, M. (1975). *Vol au-dessus d'un nid de coucou*. USA: United Artists Michael Douglas

Production.

- Fox, M. D., Buckner, R. L., White, M. P., Greicius, M. D., & Pascual-Leone, A. (2012). Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biological Psychiatry*, 72(7), 595–603. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.04.028>
- Gamboa, O. L., Antal, A., Laczó, B., Moliadze, V., Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2011). Impact of repetitive theta burst stimulation on motor cortex excitability. *Brain Stimulation*, 4(3), 145–151. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2010.09.008>
- Gamboa, O. L., Antal, A., Moliadze, V., & Paulus, W. (2010). Simply longer is not better: Reversal of theta burst after-effect with prolonged stimulation. *Experimental Brain Research*, 204(2), 181–187. <https://doi.org/10.1007/s00221-010-2293-4>
- Gedankien, T., Fried, P. J., Pascual-Leone, A., & Shafi, M. M. (2017). Intermittent theta-burst stimulation induces correlated changes in cortical and corticospinal excitability in healthy older subjects. *Clinical Neurophysiology*, 128(12), 2419–2427. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.08.034>
- Gentner, R., Wankerl, K., Reinsberger, C., Zeller, D., & Classen, J. (2008). Depression of human corticospinal excitability induced by magnetic theta-burst stimulation: Evidence of rapid polarity-reversing metaplasticity. *Cerebral Cortex*, 18(9), 2046–2053. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm239>
- George, M. S., & Belmaker, R. H. (2007). *Transcranial Magnetic Stimulation in Clinical Psychiatry*. (M. S. George & R. H. Belmaker, Eds.), American Psychiatric Publishing, Inc. Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc.
- George, M. S., Nahas, Z., Molloy, M., Speer, A. M., Oliver, N. C., Li, X. B., ... Ballenger, J. C. (2000). A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biological Psychiatry*, 48(10), 962–970. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)01048-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01048-9)
- Goodwin, G. M., Austin, M. P., Dougall, N., Ross, M., Murray, C., O'Carroll, R. E., ... Ebmeier, K. P. (1993). State changes in brain activity shown by the uptake of ^{99m}Tc-exametazime with single photon emission tomography in major depression before and after treatment. *Journal of Affective Disorders*, 29(4), 243–253. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(93\)90014-B](https://doi.org/10.1016/0165-0327(93)90014-B)
- Gordon, P. C., Desideri, D., Belardinelli, P., Zrenner, C., & Ziemann, U. (2018). Comparison of cortical EEG responses to realistic sham versus real TMS of human motor cortex. *Brain Stimulation*, 11(6), 1322–1330. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.08.003>
- Gui, D. Y., Yu, T., Hu, Z., Yan, J., & Li, X. (2018). Dissociable functional activities of cortical theta and beta oscillations in the lateral prefrontal cortex during intertemporal choice. *Scientific Reports*, 8(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21150-1>
- Hadas, I., Sun, Y., Lioumis, P., Zomorodi, R., Jones, B., Voineskos, D., ... Daskalakis, Z. J. (2019). Association of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment With Subgenual Cingulate Hyperactivity in Patients With Major Depressive Disorder: A Secondary Analysis of

- a Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, 2(6), e195578. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.5578>
- Haenisch, B., Bilkei-Gorzo, A., Caron, M. G., & Bönisch, H. (2009). Knockout of the norepinephrine transporter and pharmacologically diverse antidepressants prevent behavioral and brain neurotrophin alterations in two chronic stress models of depression. *J Neurochem.*, 111(2), 403–416. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06345.x>. Knockout
- Hamada, M., Terao, Y., Hanajima, R., Shirota, Y., Nakatani-Enomoto, S., Furubayashi, T., ... Ugawa, Y. (2008). Bidirectional long-term motor cortical plasticity and metaplasticity induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation. *Journal of Physiology*, 586(16), 3927–3947. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.152793>
- Hannah, R., Rocchi, L., Tremblay, S., & Rothwell, J. C. (2016). Controllable Pulse Parameter TMS and TMS-EEG As Novel Approaches to Improve Neural Targeting with rTMS in Human Cerebral Cortex. *Frontiers in Neural Circuits*, 10(November), 1–5. <https://doi.org/10.3389/fncir.2016.00097>
- Harrington, A., & Hammond-Tooke, G. D. (2015). Theta burst stimulation of the cerebellum modifies the TMS-evoked N100 potential, a marker of GABA inhibition. *PLoS ONE*, 10(11), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141284>
- Helfrich, R. F., Huang, M., Wilson, G., & Knight, R. T. (2017). Prefrontal cortex modulates posterior alpha oscillations during top-down guided visual perception. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(35), 9457–9462. <https://doi.org/10.1073/pnas.1705965114>
- Henriques, J. B., & Davidson, R. J. (1991). Left Frontal Hypoactivation in Depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 100(4), 535–545. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.100.4.535>
- Herrmann, C. S., Rach, S., Vosskuhl, J., & Strüber, D. (2014). Time--Frequency Analysis of Event-Related Potentials: A Brief Tutorial. *Brain Topography*, 27(4), 438–450. <https://doi.org/10.1007/s10548-013-0327-5>
- Hofmann, S. G., Asnaani, A., Vonk, I. J. J., Sawyer, A. T., & Fang, A. (2012). The efficacy of CBT: a review of meta-analyses. *Cognitive Therapy Research*, 36(5), 427–440. <https://doi.org/10.1007/s10608-012-9476-1>. The
- Holtzheimer, P. E., & Mayberg, H. S. (2012). Neuromodulation for treatment-resistant depression. *F1000 Medicine Reports*, 4(1), 1–10. <https://doi.org/10.3410/M4-22>
- Hrdina, P. D., Demeter, E., Vu, T. B., Sótónyi, P., & Palkovits, M. (1993). 5-HT uptake sites and 5-HT₂ receptors in brain of antidepressant-free suicide victims/depressives: increase in 5-HT₂ sites in cortex and amygdala. *Brain Research*, 614(1–2), 37–44. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(93\)91015-K](https://doi.org/10.1016/0006-8993(93)91015-K)
- Hsu, Y. F., Liao, K. K., Lee, P. L., Tsai, Y. A., Yeh, C. L., Lai, K. L., ... Lee, I. H. (2011). Intermittent theta burst stimulation over primary motor cortex enhances movement-related beta synchronisation. *Clinical Neurophysiology*, 122(11), 2260–2267.

<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.03.027>

- Huang, Y. Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 45(2), 201–206. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033>
- Huang, Y. Z., & Rothwell, J. C. (2004). The effect of short-duration bursts of high-frequency, low-intensity transcranial magnetic stimulation on the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, 115(5), 1069–1075. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.12.026>
- Huang, Y. Z., Rothwell, J. C., Lu, C. S., Chuang, W. L., Lin, W. Y., & Chen, R. S. (2010). Reversal of plasticity-like effects in the human motor cortex. *Journal of Physiology*, 588(19), 3683–3693. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.191361>
- Husain, M. M., Rush, A. J., Fink, M., Knapp, R., Petrides, G., Rummans, T., ... Kellner, C. H. (2004). Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): A consortium for research in ECT (CORE) report. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65(4), 485–491. <https://doi.org/10.4088/JCP.v65n0406>
- Ilmoniemi, R. J., & Kičić, D. (2010). Methodology for combined TMS and EEG. *Brain Topography*, 22(4), 233–248. <https://doi.org/10.1007/s10548-009-0123-4>
- İnce, R., Adanır, S. S., & Sevmez, F. (2020). The inventor of electroencephalography (EEG): Hans Berger (1873–1941). *Child's Nervous System*. <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04564-z>
- Iwabuchi, S. J., Raschke, F., Auer, D. P., Liddle, P. F., Lankappa, S. T., & Palaniyappan, L. (2017). Targeted transcranial theta-burst stimulation alters fronto-insular network and prefrontal GABA. *NeuroImage*, 146, 395–403. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.09.043>
- Jorm, A. F., Morgan, A. J., & Hetrick, S. E. (2008). Relaxation for depression. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), CD007142. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007142.pub2>
- Julkunen, P., Säisänen, L., Könönen, M., Vanninen, R., Kälviäinen, R., & Mervaala, E. (2013). TMS-EEG reveals impaired intracortical interactions and coherence in Unverricht-Lundborg type progressive myoclonus epilepsy (EPM1). *Epilepsy Research*, 106(1–2), 103–112. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.04.001>
- Kambeitz, J. P., & Howes, O. D. (2015). The serotonin transporter in depression: Meta-analysis of in vivo and post mortem findings and implications for understanding and treating depression. *Journal of Affective Disorders*, 186, 358–366. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.07.034>
- Keller, M. B. (2005). Issues in Treatment-Resistant Depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(suppl 8), 5–12.
- Kellner, C. H. (2002). Electroconvulsive Therapy (ECT): Basic Concepts. In *Brain Stimulation in Psychiatry: ECT, DBS, TMS, and Other Modalities* (Cambridge).
- Kennedy, S. H., Lam, R. W., Nutt, D. J., Thase, M., & Dunitz, M. (2004). *Treating depression*

effectively. (Martin Dunitz, London: 2004).

- Koenigs, M., Huey, E. D., Calamia, M., Raymont, V., Tranel, D., & Grafman, J. (2008). Distinct regions of prefrontal cortex mediate resistance and vulnerability to depression. *Journal of Neuroscience*, 28(47), 12341–12348. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2324-08.2008>
- Kolin, A., Brill, N. Q., & Broberg, P. J. (1959). Stimulation of irritable tissues by means of an alternating magnetic field. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 102, 251–253. <https://doi.org/10.3181/00379727-102-25209>
- Komssi, S., & Kähkönen, S. (2006). The novelty value of the combined use of electroencephalography and transcranial magnetic stimulation for neuroscience research. *Brain Research Reviews*, 52(1), 183–192. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.01.008>
- Koolschijn, P. C. M. P., Van Haren, N. E. M., Lensvelt-Mulders, G. J. L. M., Hulshoff Pol, H. E., & Kahn, R. S. (2009). Brain volume abnormalities in major depressive disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Human Brain Mapping*, 30(11), 3719–3735. <https://doi.org/10.1002/hbm.20801>
- Kraus, C., Kadriu, B., Lanzenberger, R., Zarate, C. A., & Kasper, S. (2019). Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Translational Psychiatry*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0460-3>
- Lai, C. H. (2013). Gray matter volume in major depressive disorder: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 211(1), 37–46. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.06.006>
- Lefaucheur, J. P., Aleman, A., Baeken, C., Benninger, D. H., Brunelin, J., Di Lazzaro, V., ... Ziemann, U. (2020). Corrigendum: “Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018)” (Clinical Neurophysiology (2020) 131(2) (474–528), (S1388245719312799), (10.1016/j.clinph.2019.11.002)). *Clinical Neurophysiology*, 131(5), 1168–1169. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.02.003>
- Lener, M. S., Niciu, M. J., Ballard, E. D., Park, M., Park, L. T., Nugent, A. C., & Zarate, C. A. (2017). Glutamate and Gamma-Aminobutyric Acid Systems in the Pathophysiology of Major Depression and Antidepressant Response to Ketamine. *Biological Psychiatry*, 81(10), 886–897. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.005>
- Li, C.-T., Cheng, C. M., Chen, M. H., Juan, C. H., Tu, P. C., Bai, Y. M., ... Su, T. P. (2020). Antidepressant Efficacy of Prolonged Intermittent Theta Burst Stimulation Monotherapy for Recurrent Depression and Comparison of Methods for Coil Positioning: A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Study. *Biological Psychiatry*, 87(5), 443–450. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.07.031>
- Li, C. T., Chen, M. H., Juan, C. H., Huang, H. H., Chen, L. F., Hsieh, J. C., ... Su, T. P. (2014). Efficacy of prefrontal theta-burst stimulation in refractory depression: A randomized sham-controlled study. *Brain*, 137(7), 2088–2098. <https://doi.org/10.1093/brain/awu109>
- Li, C. T., Chen, M. H., Juan, C. H., Liu, R. S., Lin, W. C., Bai, Y. M., & Su, T. P. (2018). Effects of

- prefrontal theta-burst stimulation on brain function in treatment-resistant depression: A randomized sham-controlled neuroimaging study. *Brain Stimulation*, 11(5), 1054–1062. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.04.014>
- Li, L. B., Han, L. N., Zhang, Q. J., Sun, Y. N., Wang, Y., Feng, J., ... Liu, J. (2014). The theta-related firing activity of parvalbumin-positive neurons in the medial septum-diagonal band of Broca complex and their response to 5-HT_{1A} Receptor stimulation in a rat model of Parkinson's disease. *Hippocampus*, 24(3), 326–340. <https://doi.org/10.1002/hipo.22226>
- Lioumis, P., Kičić, D., Savolainen, P., Mäkelä, J. P., & Kähkönen, S. (2009). Reproducibility of TMS - Evoked EEG responses. *Human Brain Mapping*, 30(4), 1387–1396. <https://doi.org/10.1002/hbm.20608>
- Lisanby, S. H., Husain, M. M., Rosenquist, P. B., Maixner, D., Gutierrez, R., Krystal, A., ... George, M. S. (2009). Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: Clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacology*, 34(2), 522–534. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.118>
- Makeig, S. (1993). Auditor-Event-Related Dynamics of the EEG Spectrum. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 86, 20. Retrieved from <https://scn.ucsd.edu/~scott/pdf/ERSP93.pdf%0Apapers2://publication/uuid/03A98A40-49C2-4E7A-A91F-B4E0D2B98237>
- Malison, R. T., Price, L. H., Berman, R., Van Dyck, C. H., Pelton, G. H., Carpenter, L., ... Charney, D. S. (1998). Reduced brain serotonin transporter availability in major depression as measured by [¹²³I]-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)tropane and single photon emission computed tomography. *Biological Psychiatry*, 44(11), 1090–1098. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00272-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00272-8)
- Marchand, W. R., & Yurgelun-Todd, D. (2010). Striatal structure and function in mood disorders: A comprehensive review. *Bipolar Disorders*, 12(8), 764–785. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00874.x>
- Massimini, M., Tononi, G., & Huber, R. (2009). Slow waves, synaptic plasticity and information processing: Insights from transcranial magnetic stimulation and high-density EEG experiments. *European Journal of Neuroscience*, 29(9), 1761–1770. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06720.x>
- Mastroeni, C., Bergmann, T. O., Rizzo, V., Ritter, C., Klein, C., Pohlmann, I., ... Siebner, H. R. (2013). Brain-Derived Neurotrophic Factor - A Major Player in Stimulation-Induced Homeostatic Metaplasticity of Human Motor Cortex? *PLoS ONE*, 8(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057957>
- McDonnell, M. N., Orekhov, Y., & Ziemann, U. (2006). The role of GABAB receptors in intracortical inhibition in the human motor cortex. *Experimental Brain Research*, 173(1), 86–93. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0365-2>

- McIntyre, R. S., Filteau, M. J., Martin, L., Patry, S., Carvalho, A., Cha, D. S., ... Miguelez, M. (2014). Treatment-resistant depression: Definitions, review of the evidence, and algorithmic approach. *Journal of Affective Disorders*, 156, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.043>
- Mendlowitz, A. B., Shanbour, A., Downar, J., Vila-Rodriguez, F., Daskalakis, Z. J., Isaranuwachai, W., & Blumberger, D. M. (2019). Implementation of intermittent theta burst stimulation compared to conventional repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with treatment resistant depression: A cost analysis. *PLoS ONE*, 14(9), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222546>
- Metastasio, A., & Dodwell, D. (2013). A translation of “L’Elettroshock” by Cerletti & Bini, with an introduction. *European Journal of Psychiatry*, 27(4), 231–239. <https://doi.org/10.4321/S0213-61632013000400001>
- Moret, C., & Briley, M. (2011). The importance of norepinephrine in depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 7(SUPPL.), 9–13. <https://doi.org/10.2147/NDT.S19619>
- Müller-Dahlhaus, J. F. M., Liu, Y., & Ziemann, U. (2008). Inhibitory circuits and the nature of their interactions in the human motor cortex - A pharmacological TMS study. *Journal of Physiology*, 586(2), 495–514. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.142059>
- Murrough, J. W., Huang, Y., Hu, J., Henry, S., Williams, W., Gallezot, J. D., ... Neumeister, A. (2011). Reduced amygdala serotonin transporter binding in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 70(11), 1033–1038. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.07.003>
- Nash, B., Silvana, G., Oliver, P., & Silvana, R. (2011). *Standard Electroencephalography in Clinical Psychiatry*. (Wiley-blackwell, Ed.) (Wiley-blac). Chichester, United Kingdom.
- Nettekoven, C., Volz, L. J., Kutscha, M., Pool, E. M., Rehme, A. K., Eickhoff, S. B., ... Grefkes, C. (2014). Dose-dependent effects of theta burst rTMS on cortical excitability and resting-state connectivity of the human motor system. *Journal of Neuroscience*, 34(20), 6849–6859. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4993-13.2014>
- Newberg, A. B., Amsterdam, J. D., Wintering, N., & Shults, J. (2012). Low brain serotonin transporter binding in major depressive disorder. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 202(2), 161–167. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2011.12.015>
- Noda, Y., Zomorodi, R., Saeki, T., Rajji, T. K., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., & Nakamura, M. (2017). Resting-state EEG gamma power and theta–gamma coupling enhancement following high-frequency left dorsolateral prefrontal rTMS in patients with depression. *Clinical Neurophysiology*, 128(3), 424–432. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.12.023>
- O’Neill, P. K., Gordon, J. A., & Sigurdsson, T. (2013). Theta oscillations in the medial prefrontal cortex are modulated by spatial working memory and synchronize with the hippocampus through its ventral subregion. *Journal of Neuroscience*, 33(35), 14211–14224. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2378-13.2013>
- Olbrich, S., & Arns, M. (2013). EEG biomarkers in major depressive disorder: Discriminative power

- and prediction of treatment response. *International Review of Psychiatry*, 25(5), 604–618. <https://doi.org/10.3109/09540261.2013.816269>
- Olgati, P., Serretti, A., Souery, D., Dold, M., Kasper, S., Montgomery, S., ... Mendlewicz, J. (2018). Early improvement and response to antidepressant medications in adults with major depressive disorder. Meta-analysis and study of a sample with treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders*, 227(November 2017), 777–786. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.004>
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., & Schoffelen, J. M. (2011). FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/156869>
- Opie, G. M., Foo, N., Killington, M., Ridding, M. C., & Semmler, J. G. (2019). Transcranial magnetic stimulation-electroencephalography measures of cortical neuroplasticity are altered after mild traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*, 36(19), 2774–2784. <https://doi.org/10.1089/neu.2018.6353>
- Opie, G. M., Rogasch, N. C., Goldsworthy, M. R., Ridding, M. C., & Semmler, J. G. (2017). Investigating TMS–EEG Indices of Long-Interval Intracortical Inhibition at Different Interstimulus Intervals. *Brain Stimulation*, 10(1), 65–74. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.08.004>
- Ordway, G. A., Schenk, J., Stockmeier, C. A., May, W., & Klimek, V. (2003). Elevated agonist binding to $\alpha 2$ -adrenoceptors in the locus coeruleus in major depression. *Biological Psychiatry*, 53(4), 315–323. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01728-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01728-6)
- Page, C. E., & Coutellier, L. (2019). Prefrontal excitatory/inhibitory balance in stress and emotional disorders: Evidence for over-inhibition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 105(April), 39–51. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.07.024>
- Parkin, B. L., Ekhtiari, H., & Walsh, V. F. (2015). Non-invasive Human Brain Stimulation in Cognitive Neuroscience: A Primer. *Neuron*, 87(5), 932–945. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.07.032>
- Parsey, R. V., Hastings, R. S., Oquendo, M. A., Huang, Y. Y., Simpson, N., Arcement, J., ... Mann, J. J. (2006). Lower serotonin transporter binding potential in the human brain during major depressive episodes. *American Journal of Psychiatry*, 163(1), 52–58. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.52>
- Pascual-Leone, A., Rubio, B., Pallardó, F., & Catalá, M. D. (1996). Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet*, 348(9022), 233–237. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)01219-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)01219-6)
- Pellicciari, M. C., Ponzo, V., Caltagirone, C., & Koch, G. (2017). Restored Asymmetry of Prefrontal Cortical Oscillatory Activity after Bilateral Theta Burst Stimulation Treatment in a Patient with Major Depressive Disorder: A TMS-EEG Study. *Brain Stimulation*, 10(1), 147–149. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.09.006>

- Pizzagalli, D. A. (2011). Frontocingulate dysfunction in depression: Toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 183–206. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.166>
- Plewnia, C., Pasqualetti, P., Große, S., Schlipf, S., Wasserka, B., Zwissler, B., & Fallgatter, A. (2014). Treatment of major depression with bilateral theta burst stimulation: A randomized controlled pilot trial. *Journal of Affective Disorders*, 156, 219–223. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.12.025>
- Prasser, J., Schecklmann, M., Poepl, T. B., Frank, E., Kreuzer, P. M., Hajak, G., ... Langguth, B. (2015). Bilateral prefrontal rTMS and theta burst TMS as an add-on treatment for depression: A randomized placebo controlled trial. *World Journal of Biological Psychiatry*, 16(1), 57–65. <https://doi.org/10.3109/15622975.2014.964768>
- Premoli, I., Biondi, A., Carlesso, S., Rivolta, D., & Richardson, M. P. (2017). Lamotrigine and levetiracetam exert a similar modulation of TMS-evoked EEG potentials. *Epilepsia*, 58(1), 42–50. <https://doi.org/10.1111/epi.13599>
- Premoli, I., Castellanos, N., Rivolta, D., Belardinelli, P., Bajo, R., Zipser, C., ... Ziemann, U. (2014). TMS-EEG signatures of GABAergic neurotransmission in the human cortex. *Journal of Neuroscience*, 34(16), 5603–5612. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5089-13.2014>
- Premoli, I., Király, J., Müller-Dahlhaus, F., Zipser, C. M., Rossini, P., Zrenner, C., ... Belardinelli, P. (2018). Short-interval and long-interval intracortical inhibition of TMS-evoked EEG potentials. *Brain Stimulation*, 11(4), 818–827. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.03.008>
- Premoli, I., Rivolta, D., Espenhahn, S., Castellanos, N., Belardinelli, P., Ziemann, U., & Müller-Dahlhaus, F. (2014). Characterization of GABAB-receptor mediated neurotransmission in the human cortex by paired-pulse TMS-EEG. *NeuroImage*, 103, 152–162. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.09.028>
- Premoli, I., Rossini, P. G., Goldberg, P. Y., Posadas, K., Green, L., Yogo, N., ... Richardson, M. P. (2019). TMS as a pharmacodynamic indicator of cortical activity of a novel anti-epileptic drug, XEN1101. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 6(11), 2164–2174. <https://doi.org/10.1002/acn3.50896>
- Radhu, N., Dominguez, L. G., Greenwood, T. A., Farzan, F., Sernalul, M. O., Richter, M. A., ... Daskalakis, Z. J. (2017). Investigating Cortical Inhibition in First-Degree Relatives and Probands in Schizophrenia. *Scientific Reports*, 7(September 2016), 43629. <https://doi.org/10.1038/srep43629>
- Reardon, O., John, P., & Jay, D. (1998). Treatment-resistant depression : Progress and limitations . *Psychiatric Annals*, 28, 663–640.
- Rector, N. A. (2010). *La thérapie comportementale Guide d'information*. Toronto.
- Ren, Y., Pan, L., Du, X., Li, X., Hou, Y., Bao, J., & Song, Y. (2020). Theta oscillation and functional connectivity alterations related to executive control in temporal lobe epilepsy with comorbid depression. *Clinical Neurophysiology*, 131(7), 1599–1609.

<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.03.038>

- Robinson, Kubos, Starr, Rao, & Price. (1984). Mood disorders in stroke patients: Importance of location of lesion. *Brain*, 107(1), 81–93. <https://doi.org/10.1093/brain/107.1.81>
- Robinson, & Price. (1982). Post-stroke depressive disorders: A follow-up study of 103 patients. *Stroke*, 13(5), 635–641. <https://doi.org/10.1161/01.STR.13.5.635>
- Rogasch, N. C., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2013). Mechanisms underlying long-interval cortical inhibition in the human motor cortex: A TMS-EEG study. *Journal of Neurophysiology*, 109(1), 89–98. <https://doi.org/10.1152/jn.00762.2012>
- Rogasch, N. C., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2015). Cortical inhibition of distinct mechanisms in the dorsolateral prefrontal cortex is related to working memory performance: A TMS-EEG study. *Cortex*, 64, 68–77. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.10.003>
- Rogasch, N. C., & Fitzgerald, P. B. (2013). Assessing cortical network properties using TMS-EEG. *Human Brain Mapping*, 34(7), 1652–1669. <https://doi.org/10.1002/hbm.22016>
- Rogasch, N. C., Thomson, R. H., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2013). Short-latency artifacts associated with concurrent TMS-EEG. *Brain Stimulation*, 6(6), 868–876. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.04.004>
- Rogasch, N. C., Thomson, R. H., Farzan, F., Fitzgibbon, B. M., Bailey, N. W., Hernandez-Pavon, J. C., ... Fitzgerald, P. B. (2014). Removing artefacts from TMS-EEG recordings using independent component analysis: Importance for assessing prefrontal and motor cortex network properties. *NeuroImage*, 101, 425–439. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.07.037>
- Romei, V., Bauer, M., Brooks, J. L., Economides, M., Penny, W., Thut, G., ... Bestmann, S. (2016). Causal evidence that intrinsic beta-frequency is relevant for enhanced signal propagation in the motor system as shown through rhythmic TMS. *NeuroImage*, 126, 120–130. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.11.020>
- Rossi, S., Antal, A., Bestmann, S., Bikson, M., Brewer, C., Brockmüller, J., ... Hallett, M. (2020). Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines, (April), 1–75. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.10.003>
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., & The Safety of TMS Consensus Group. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.*, 120(12), 2008–2039. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016> Rossi
- Rossini, P. M., Burke, D., Chen, R., Cohen, L. G., Daskalakis, Z., Di Iorio, R., ... Ziemann, U. (2015). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application: An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clinical Neurophysiology*, 126(6),

1071–1107. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001>

- Rush, A. J., Thase, M. E., & Dube, S. (2003). Research Issues in the Study of Difficult-to-Treat Depression. *Biol Psychiatry*, 53, 743–753. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00088-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00088-X)
- Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., ... Maurizio Fava, M. (2006). Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. *Am J Psychiatry*, 163(11)(November), 1905–1917. Retrieved from <http://ajp.psychiatryonline.org.proxy.hsl.ucdenver.edu/doi/pdf/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>
- Shah, P. J., Ogilvie, A. ., Goodwin, G. ., & Ebmeier, K. . (1997). Clinical and psychometric correlates of dopamine D. *Metabolism Clinical And Experimental*, (May), 1247–1256.
- Sinyor, M., Schaffer, A., & Levitt, A. (2010). The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) trial: A review. *Canadian Journal of Psychiatry*, 55(3), 126–135. <https://doi.org/10.1177/070674371005500303>
- Souery, D., Papkostas, G., & Trivedi, M. H. (2006). Treatment Resistant Depression. *J. Clin. Psychiatry*, 67, 16–22.
- Spironelli, C., Angrilli, A., Calogero, A., & Stegagno, L. (2011). Delta EEG band as a marker of left hypofrontality for language in schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin*, 37(4), 757–767. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp145>
- Staubli, U., & Lynch, G. (1987). Stable hippocampal long-term potentiation elicited by “theta” pattern stimulation. *Brain Research*, 435(1–2), 227–234. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(87\)91605-2](https://doi.org/10.1016/0006-8993(87)91605-2)
- Stockmeier, C. A. (2003). Involvement of serotonin in depression: Evidence from postmortem and imaging studies of serotonin receptors and the serotonin transporter. *Journal of Psychiatric Research*, 37(5), 357–373. [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(03\)00050-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(03)00050-5)
- Suppa, A., Huang, Y. Z., Funke, K., Ridding, M. C., Cheeran, B., Di Lazzaro, V., ... Rothwell, J. C. (2016). Ten Years of Theta Burst Stimulation in Humans: Established Knowledge, Unknowns and Prospects. *Brain Stimulation*, 9(3), 323–335. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.01.006>
- ter Braack, E. M., de Vos, C. C., & van Putten, M. J. A. M. (2015). Masking the Auditory Evoked Potential in TMS–EEG: A Comparison of Various Methods. *Brain Topography*, 28(3), 520–528. <https://doi.org/10.1007/s10548-013-0312-z>
- Thase, M., Asami, Y., Wajsbrot, D., Dorries, K., Boucher, M., & Pappadopulos, E. (2017). A meta-analysis of the efficacy of venlafaxine extended release 75–225 mg/day for the treatment of major depressive disorder. *Current Medical Research and Opinion*, 33(2), 317–326. <https://doi.org/10.1080/03007995.2016.1255185>
- Thompson, S. P. (1910). A physiological effect of an alternating magnetic field. *Proc. R. Soc. Lond. B*, 82, 396–398. <https://doi.org/https://doi.org/10.1098/rspb.1910.0032>

- Thut, G., & Miniussi, C. (2009). New insights into rhythmic brain activity from TMS-EEG studies. *Trends in Cognitive Sciences*, 13(4), 182–189. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.01.004>
- Thut, G., & Pascual Leone, A. (2010). A Review of Combined TMS-EEG Studies to Characterize Lasting Effects of Repetitive TMS and Assess Their Usefulness in Cognitive and Clinical Neuroscience. *Brain Topography*, 22(4), 219–232. <https://doi.org/10.1007/s10548-009-0115-4.A>
- Thut, G., Veniero, D., Romei, V., Miniussi, C., Schyns, P., & Gross, J. (2011). Rhythmic TMS causes local entrainment of natural oscillatory signatures. *Current Biology*, 21(14), 1176–1185. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.05.049>
- Tolin, D. F. (2010). Is cognitive-behavioral therapy more effective than other therapies?. A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*, 30(6), 710–720. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.05.003>
- Tremblay, S., Rogasch, N. C., Premoli, I., Blumberger, D. M., Casarotto, S., Chen, R., ... Daskalakis, Z. J. (2019). Clinical utility and prospective of TMS–EEG. *Clinical Neurophysiology*, 130(5), 802–844. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.01.001>
- Tremblay, S., Tuominen, L., Zayed, V., Pascual-leone, A., & Joutsa, J. (2020). The study of noninvasive brain stimulation using molecular brain imaging: A systematic review. *NeuroImage*, 117023. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117023>
- Tudor, M., Tudor, L., & Tudor, K. I. (2005). [Hans Berger (1873-1941)--the history of electroencephalography]. *Acta medica Croatica : casopis Hravatske akademije medicinskih znanosti*, 59(4), 307–313.
- Turrigiano, G. G., & Nelson, S. B. (2004). Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(2), 97–107. <https://doi.org/10.1038/nrn1327>
- Ulrich, S., Ricken, R., Buspavanich, P., Schlattmann, P., & Adli, M. (2020). Efficacy and Adverse Effects of Tranylcypromine and Tricyclic Antidepressants in the Treatment of Depression: A Systematic Review and Comprehensive Meta-analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 40(1), 63–74. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001153>
- US Food and Drug Administration. (2019). Depression Medicines. *Depression Medicines*. Retrieved from <http://www.webmd.com/depression/guide/optimizing-depression-medicines>
- Valdizán, E. M., Díez-Alarcia, R., González-Maeso, J., Pilar-Cuéllar, F., García-Sevilla, J. A., Meana, J. J., & Pazos, A. (2010). A2-Adrenoceptor Functionality in Postmortem Frontal Cortex of Depressed Suicide Victims. *Biological Psychiatry*, 68(9), 869–872. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.07.023>
- Valero-Cabré, A., Amengual, J. L., Stengel, C., Pascual-Leone, A., & Coubard, O. A. (2017). Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: A comprehensive review of fundamental principles and novel insights. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 83(November), 381–404. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.006>

- Valero-Cabré, A., Pascual-Leone, A., & Coubard, O. A. (2011). [Transcranial magnetic stimulation (TMS) in basic and clinical neuroscience research]. *Revue Neurologique*, 167(4), 291–316. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2010.10.013>
- Valero-Cabré, A., Payne, B. R., Rushmore, J., Lomber, S. G., & Pascual-Leone, A. (2005). Impact of repetitive transcranial magnetic stimulation of the parietal cortex on metabolic brain activity: A 14C-2DG tracing study in the cat. *Experimental Brain Research*, 163(1), 1–12. <https://doi.org/10.1007/s00221-004-2140-6>
- Van Straten, A., Geraedts, A., Verdonck-de Leeuw, I., Andersson, G., & Cuijpers, P. (2010). Psychological treatment of depressive symptoms in patients with medical disorders: A meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Research*, 69(1), 23–32. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.01.019>
- Veniero, D., Vossen, A., Gross, J., & Thut, G. (2015). Lasting EEG/MEG aftereffects of rhythmic transcranial brain stimulation: Level of control over oscillatory network activity. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9(DEC), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00477>
- Vernet, M., Bashir, S., Yoo, W. K., Perez, J. M., Najib, U., & Pascual-Leone, A. (2013). Insights on the neural basis of motor plasticity induced by theta burst stimulation from TMS-EEG. *European Journal of Neuroscience*, 37(4), 598–606. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Virtanen, J., Ruohonen, J., Näätänen, R., & Ilmoniemi, R. J. (1999). Instrumentation for the measurement of electric brain responses to transcranial magnetic stimulation. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 37(3), 322–326. <https://doi.org/10.1007/BF02513307>
- Voineskos, D., Blumberger, D. M., Zomorodi, R., Rogasch, N. C., Farzan, F., Foussias, G., ... Daskalakis, Z. J. (2018). Altered Transcranial Magnetic Stimulation-Electroencephalographic Markers of Inhibition and Excitation in the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry*, (C). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.09.032>
- Vos, T., Haby, M. M., Barendregt, J. J., Kruijsaar, M., Corry, J., & Andrews, G. (2004). The burden of major depression avoidable by longer-term treatment strategies. *Archives of General Psychiatry*, 61(11), 1097–1103. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.11.1097>
- Wassermann, E. M. (1998). Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: Report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology - Evoked Potentials*, 108(1), 1–16. [https://doi.org/10.1016/S0168-5597\(97\)00096-8](https://doi.org/10.1016/S0168-5597(97)00096-8)
- Wassermann, E. M. (2002). Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population. *Clinical Neurophysiology*, 113(7), 1165–1171. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00144-X](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00144-X)
- Wellisch, D. K., Kaleita, T. A., Freeman, D., Cloughesy, T., & Goldman, J. (2002). Predicting major depression in brain tumor patients. *Psycho-Oncology*, 11(3), 230–238.

<https://doi.org/10.1002/pon.562>

- Wilkinson, S. T., Agbese, E., Leslie, D. L., & Rosenheck, R. A. (2018). Identifying recipients of electroconvulsive therapy: Data from privately insured americans. *Psychiatric Services*, 69(5), 542–548. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201700364>
- Williams, N. R., Sudheimer, K. D., Bentzley, B. S., Pannu, J., Stimpson, K. H., Duvio, D., ... Schatzberg, A. F. (2018). High-dose spaced theta-burst TMS as a rapid-acting antidepressant in highly refractory depression. *Brain*, 141(3), e18. <https://doi.org/10.1093/brain/awx379>
- World Health Organisation. (2017). Depression and Other Common Mental Disorders. *Who*, 24. <https://doi.org/CC BY-NC-SA 3.0 IGO>
- Woźniak-Kwaśniewska, A., Szekely, D., Aussedat, P., Bougerol, T., & David, O. (2014). Changes of oscillatory brain activity induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in healthy subjects. *NeuroImage*, 88, 91–99. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.029>
- Xing, H., Xu, S., Xie, X., Wang, Y., Lu, C., & Han, X. (2020). Levetiracetam induction of theta frequency oscillations in rodent hippocampus in vitro. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2019-0727>
- Yi, X., Fisher, K. M., Lai, M., Mansoor, K., Bicker, R., & Baker, S. N. (2014). Differences between Han Chinese and Caucasians in transcranial magnetic stimulation parameters. *Experimental Brain Research*, 232(2), 545–553. <https://doi.org/10.1007/s00221-013-3763-2>
- Zavorotnyy, M., Zöllner, R., Reikate, H., Dietsche, P., Bopp, M., Sommer, J., ... Nenadić, I. (2020). Intermittent theta-burst stimulation moderates interaction between increment of N-Acetyl-Aspartate in anterior cingulate and improvement of unipolar depression. *Brain Stimulation*, 13(4), 943–952. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.03.015>
- Ziemann, U., Chen, R., Cohen, L. G., & Hallett, M. (1998). Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. *Neurology*, 51(5), 1320–1324. <https://doi.org/10.1212/WNL.51.5.1320>
- Ziemann, U., & Siebner, H. R. (2008). Modifying motor learning through gating and homeostatic metaplasticity. *Brain Stimulation*, 1(1), 60–66. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2007.08.003>
- Ziemann, U., & Siebner, H. R. (2015). Inter-subject and intersession variability of plasticity induction by non-invasive brain stimulation: Boon or bane? *Brain Stimulation*, 8(3), 662–663. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.01.409>
- Zmeykina, E., Mittner, M., Paulus, W., & Turi, Z. (2020). Weak rTMS-induced electric fields produce neural entrainment in humans. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68687-8>